

Aus dem Zentrum für Rheuma-Pathologie
in Mainz

Leiter: Professor Dr. med. H.G. Fassbender

MORPHOLOGISCH-STATISTISCHE UNTERSUCHUNGEN
ZUR SYNOVIALZOTTENFORMATION BEI PATIENTEN
MIT CHRONISCHER POLYARTHRITIS

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

HANS WERNER WÜSTENBERG

aus Baden-Baden

Mainz 1978



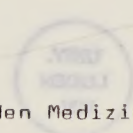
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552622_0050

Aus dem Zentrum für Rheuma-Pathologie
in Mainz
Leiter: Professor Dr. med. H. G. Fassbender

MORPHOLOGISCH-STATISTISCHE UNTERSUCHUNGEN
ZUR SYNOVIALZOTTENFORMATION BEI PATIENTEN
MIT CHRONISCHER POLYARTHRITIS

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz



den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von

HANS WERNER WÜSTENBERG
aus Baden-Baden

Mainz 1978

Fachbereichsdekan: Professor Dr. Wolf

1. Gutachter: Professor Dr. Fassbender

2. Gutachter: Professor Dr. Otte

Tag der mündlichen Prüfung:



Meinen Eltern

in

Dankbarkeit gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

<u>A. EINLEITUNG</u>	<u>Seite</u>
1. Definition und Auftreten der CP	1
2. Ätiologie und Pathogenese der CP	1 - 3
3. Klinik, Diagnostik und Therapie der CP	4 - 11
4. Aufbau und Struktur der normalen Synovialmembran	12 - 17
5. Die pathologische Synovialmembran bei der CP	17 - 25
6. Fragestellung	25 - 26
7. Material und Methodik	26 - 31
 <u>B. HAUPTTEIL</u>	
8. Ergebnisse	32 - 82
9. Diskussion der Ergebnisse	83 - 97
10. Zusammenfassung	98 - 100
 <u>C. LITERATURVERZEICHNIS</u>	101 - 121
 <u>D. LEBENSLAUF</u>	123

A. E I N L E I T U N G

1. Definition und Auftreten

Die chronische Polyarthrititis (CP), auch primär oder progredient chronische Polyarthrititis bzw. rheumatoide Arthritis genannt, ist eine subakute oder chronische, nicht ansteckende Allgemeinerkrankung des mesodermalen Gewebes. Neben primär nekrotisierenden ist sie insbesondere durch nicht-eitrige, entzündliche Krankheitsprozesse geprägt (45).

In überwiegendem Maße manifestiert sie sich an Gelenken. Sie kann jedoch auch diese überschreiten und extraartikuläre bzw. systemische Strukturen befallen (43, 59, 39, 99). Der progrediente, stadienhafte Verlauf mit Exazerbationen und Remissionen führt infolge der zunehmenden Gelenkzerstörung zu frühzeitiger Invalidität (99).

Die Morbidität liegt zwischen 0,5 und 3,0 % der Gesamtbevölkerung (23). Bei der Geschlechtsverteilung ist das 3-fache Überwiegen von Frauen auffällig (84, 128). Das Maximum der Ersterkrankung ist bei beiden Geschlechtern im mittleren Lebensalter. Die durchschnittliche Erstmanifestation bei Frauen liegt zwischen dem 46 - 50., bei Männern zwischen dem 36 - 40. Lebensjahr (84, 101, 63).

Erkrankungen bei Kindern sind relativ selten (2, 101). Krankheitshäufigkeit und frühzeitige Invalidisierung mit völliger Hilfs- und Pflegebedürftigkeit oder zumindest schwere Leistungsminderung zeigen die soziale und ökonomische Bedeutung der Krankheit (39).

2. Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der CP ist weiterhin unklar.

Zusammenhänge zwischen spezifischen Erregern, Ernährungs- und Stoffwechselstörungen, endokrinologischen Fehlregulationen, psychosomatischen Wechselbeziehungen, psychischen Belastungen und dem Auftreten einer CP sich nicht nachzuweisen (39, 124, 128).

Erbliche Einflüsse werden diskutiert (39, 145).

Nach heutiger Auffassung ist die CP eine Autoimmunkrankheit. Man geht von der Vorstellung aus, daß einen genetisch prädisponierten Organismus eine bis heute noch unbekannte evtl. multifaktorielle Noxe trifft, die einen Autoimmunprozeß in Gang setzt. Hierbei wandeln sich körpereigene Gewebsanteile zu Antigenen um, dabei kommt es zur Bildung von Autoantikörpern (146, 39).

Da es gelang, durch Mikroorganismen CP-ähnliche Krankheitsbilder zu provozieren, werden z.T. Mykoplasmen und Virusinfektionen als Starter des Krankheitsprozesses angenommen. Ein Beweis für diese These steht jedoch noch aus (49, 47). Das primäre morphologische Substrat ist eine pathologische Kapillardurchlässigkeit, die, wie die weitere pathologische Entwicklung, durch immunpathologische und autoimmunologische Mechanismen ausgelöst und unterhalten wird (139).

Dabei stehen zwei Krankheitsmechanismen im Vordergrund:

1. unspezifische exsudativ-produktive Entzündungsprozesse,
2. krankheitsspezifische primär nekrotische Vorgänge (110).

Befunde, die für eine Reaktion des Immunsystems im pathogenetischen Ablauf der CP sprechen, sind die generalisierte Hyperplasie des RHS bei fast vollständigem Fehlen von neutrophilen Granulocyten. Der Nachweis von Plasmazellen läßt auf B-Lymphocyten schließen.

Neben Kollageantikörpern und antinukleären Faktoren lassen sich in 70-80 % bei Patienten mit CP Rheumafaktoren nachweisen. Ihre pathogenetische Bedeutung ist noch unklar, ferner sind sie nicht CP-spezifisch. Sie gehören in geringem Anteil der IgA oder IgG-Klasse an, es überwiegt die IgM.

Man faßt sie als Autoantikörper gegen autologisches IgG auf, das selber durch strukturelle Alteration infolge Bindung an ein Antigen für den Organismus antigene Eigenschaften erhalten hat (61, 47, 108).

Durch Immunfluoreszenzuntersuchung gelingt es, die von Plasmazellen gebildeten Rheumafaktoren in Makrophagen und Granulocyten der Synovia (sog. Ragocyten) darzustellen. Nekrotisierende Prozesse setzen das Vorhandensein von Rheumafaktoren voraus (45, 47).

Durch immunologische Untersuchungen läßt sich nachweisen, daß komplementbeladene Autoantikörperkomplexe in Kollagenfasern eingelagert sind (110).

Die Existenz von Immunkomplexen läßt sich auch anhand des erniedrigten Komplementspiegels im Gelenkpunktat bei normalem Serumkomplement zeigen. Der Aktivierung des Komplementsystems wird für die Aufrechterhaltung der Entzündung und Destruktion bei der CP große Bedeutung beigemessen (153). Eine zelluläre Reaktion von sensibilisierten T-Lymphocyten lassen die Stimulation von lysosomenreichen Makrophagen, Mediatorenfreisetzung und gesteigerte Antikörpersynthese durch B-Lymphocyten vermuten (152).

Die verstärkte immunologische aktivität geht mit erhöhter enzymatischer einher, die sich in Synovialmembran und Synovialflüssigkeit bestimmen läßt. Charakteristisch ist eine Erhöhung von autolytischen Enzymen - der Hydrolasen. Man nimmt an, daß der Lysosomenapparat der Zellen des Stratum synoviale durch vermehrte Bildung oder Permeabilitäts-erhöhung seiner Membranen seine Enzyme in stärkerem Maße freisetzt (106).

Dafür werden Noxen, wie etwa Bakterien oder Viren (49, 6) oder die Phagocytose opsonisierter Immunkomplexe (47) angeschuldigt. Ihre örtlich schädigende Wirkung führt über Freisetzung neuer Determinanten zur Bildung von Autoantigenen. Damit wird der Autoimmunprozeß in Gang gesetzt und fortwährend unterhalten (Selbstperpetuation) (72, 151).

3. Klinik, Diagnostik und Therapie der CP

Eine chronische Polyarthrititis läßt sich in 6 Verlaufsformen einteilen (9):

1. Die klassische Form der CP
2. Die juvenile CP (Still-Syndrom)
3. Das Felty-Syndrom (CP mit verstärkter reticuloendothelialer Aktivität)
4. Sjögren-Syndrom (CP mit Keratokojunktivitis, Schleimhaut- und Drüsenanschwellungen)
5. Arthritis psoriatica
6. Caplan-Syndrom (CP mit Silikose).

Die klassische Form der CP ist eine in der Regel schleichend, seltener akut beginnende, chronisch-progredient mit Stillständen und Remissionen schubweise verlaufende Erkrankung mesodermaler Höhlen, wobei insbesondere die Gelenke unter symmetrischem Befall erkranken. Monoartikulärer Beginn kommt in etwa 10-20 % der Fälle vor (53, 128).

Nach einem uncharakteristischen Prodromalstadium führt sie in typischem stadienhaften Verlauf zum Vollbild der Erkrankung, das durch Gelenkschwellung, Funktionseinschränkung, Versteifung (Ankylose), Kontraktur und Deformierung bis zur Verkrüppelung charakterisiert ist (128).

Andererseits kann die CP auch schon nach dem ersten Schub zum Stillstand kommen und Schäden unterschiedlichen Ausmaßes hinterlassen.

Neben der typischen Beteiligung der Finger-, Zehengrund-, Hand- Fuß-, Knie-, Schulter-, Ellbogen- und Hüftgelenke mit ihren charakteristischen Fehlstellungen und der Sehnen bzw. Sehnenscheiden manifestiert sie sich als generalisierte Mesenchymerkrankung, in 30-40 % der Fälle auch extraartikulär (53), was jedoch klinisch kaum von Bedeutung ist.

Veränderungen im lymphatischen System können zu Lymphknoten- und Milzvergrößerung, diffusen bis zu follikulären Lymphocyteninfiltraten in Leber, Lungen und Muskulatur führen.

Relativ häufig treten unspezifische fibrinöse Pleuritiden, Perikarditiden und interstitielle Myocarditiden auf (56, 120).

Bei 20 % der Patienten finden sich periartikuläre, subcutan gelegene Rheumaknoten. Sie sind nach ihrem histologischen Aufbau mit zentraler Zellnekrose und umgehender histiocytärer Palisade krankheitsspezifisch.

Pathologisch-anatomisch lassen sich solche Gewebstekrosen auch in Synovialis, Sehnenscheiden, Herzmuskulatur, Perikard, Lunge, Pleura, Dura mater, Sklera des Auges und Perineuralscheiden nachweisen (56).

Eine Beteiligung der Augen in Form von Skleritis, Uveitis, Keratokonjunktivitis, auch des Peritoneums und der Schilddrüse werden beschrieben.

Die maligne Verlaufsform der CP ist charakterisiert durch eine generalisierte Arteriitis, die infolge fokaler Ischämie zu Gangrän, Ulcerationen, Neuropathien und schweren Organschäden führt.

Die Spätfolge ist eine generalisierte Amyloidose, die besonders Niere, Rektum, Lymphknoten, Gelenkkapselgewebe und Leber befällt (120, 9, 128).

Als Anhaltspunkte für die Diagnose der CP hat die American rheumatism Association (ARA) die folgenden Kriterien zusammengestellt (125), ähnlich, wie sie für die juvenile CP beschrieben wurden (138, 2, 128).

1. Morgensteifigkeit der Gelenke.
2. Bewegungs- und Druckschmerz mindestens in einem Gelenk.
3. Schwellung in mindestens einem Gelenk. Es darf nicht nur eine Knochenaufreibung vorliegen, sondern auch eine Weichteilverdickung oder ein Erguß.
4. Schwellung wenigstens eines weiteren Gelenkes. Ein symptomfreies Intervall zwischen den befallenen Gelenken darf drei Monate nicht überschreiten.
5. Symmetrische Schwellung von Gelenken, d.h. gleichzeitiger Befall der gleichen Gelenke auf beiden Körperseiten. Bei Mittel- und Grundgelenken ist auch eine unvollständige Symmetrie ausreichend. Eine symmetrische Endgelenkbeteiligung genügt für dieses Kriterium nicht.
6. Subkutane Knoten über Knochenvorsprüngen auf der Streckseite oder gelenknahen Regionen.
7. Für CP typische Röntgenveränderungen (vor allem gelenknahe Osteoporose, nicht nur degenerative Veränderungen). Dagegen schließen degenerative Gelenkveränderungen den Kranken von keiner Gruppe aus, die als CP klassifiziert ist.
8. Positive Agglutinationsreaktionen zum Nachweis des Rheumafaktors durch irgendeine Methode, die in zwei unabhängigen Laboratorien nicht mehr als 5 % falsch-positive Ergebnisse bei Normalkontrollen ergibt.
9. Herabgesetzter Mucingehalt der Synovialflüssigkeit (dünnflüssig, evtl. mit Flockung und wolkiger Trübung).
10. Charakteristische histologische Veränderungen in der Synovialmembran mit drei oder mehr der folgenden Befunde:
 - Deutliche Hypertrophie der Zellen
 - Proliferation der oberflächlichen Synovialzellen, oft mit Palisadenformationen

- Deutliche Infiltration mit chronisch entzündlichen Zellen (Lymphozyten oder Plasmazellen überwiegend) mit einer Tendenz zur Bildung von lymphoiden Knötchen
- Ablagerung von Fibrin, entweder an der Oberfläche oder im Interstitium.

11. Charakteristische histologische Veränderungen in subkutanen Knoten mit der typischen zentralen Zone der Zellnekrose, umgeben von proliferierten Bindegewebszellen und peripherer Fibrosis mit chronisch entzündlichen Zellinfiltrationen, vorwiegend perivaskulär.

Bei der Diagnose

- "klassische CP" müssen sieben Kriterien erfüllt sein und die Gelenksymptome mindestens sechs Wochen ununterbrochen bestehen.
- "eindeutige CP" müssen fünf Kriterien erfüllt sein und die Gelenksymptome einschließlich Gelenkschwellung mindestens sechs Wochen bestehen.
- "wahrscheinliche CP" müssen drei Kriterien erfüllt sein, die Dauer der Gelenksymptome muß mindestens vier Wochen betragen.
- "mögliche CP" müssen zwei der Kriterien vorliegen, die Gelenksymptome müssen drei Wochen bestanden haben.

Die Summe der Kriterien ist ein Gradmesser für die Wahrscheinlichkeit, daß eine CP vorliegt; sichere Prognosen über den weiteren Verlauf lassen sich daraus jedoch kaum erstellen (145).

Etwa 15 % der Patienten haben im ersten Krankheitsjahr eine völlige Remission, 60 % haben einen leichteren Verlauf, 10-25 % werden invalide (105).

Hohe Titer des Rheumafaktors, Rheumaknoten und systemische Manifestationen verschlechtern die Prognose (53, 40, 120).

Laboratoriumsbefunde

Das wichtigste Kriterium zur Aktivitätsbeurteilung ist die BSG. In über 90 % der Fälle ist sie stark beschleunigt (1 Std.-Wert : 80 mm und höher). Während des akut entzündlichen Prozesses steigt die Titerhöhe des C-reaktiven Proteins. Im Elektropherogramm werden verminderter Albuminspiegel bei vermehrtem Fibrinogen und Gammaglobulin sichtbar. Im Frühstadium und bei Rückgang der entzündlichen Aktivität können die Serumfraktionen wie auch die Werte der BSG nur geringgradig verändert sein.

Besonders bei langer Krankheitsdauer kommt es zur normo- bis hypochromen Anämie; gelegentlich besteht eine leichte Lymphocytose. Das Serumeisen ist stark herabgesetzt, der Serumkupferwert ist erhöht.

Der Nachweis der in den Gammaglobulinfraction vorhandenen nicht CP-spezifischen Rheumafaktoren gelingt mit dem Hämagglutinationstest nach Waaler und Rose. Bei längerem Krankheitsverlauf ist er in etwa 80 % der Fälle positiv (d.h. bei einem Titer von mindestens 1 : 32), ca. 20 % der Fälle verlaufen ständig seronegativ.

Unspezifischer sind der Latex-Fixationstest und der Latextropfentest, die in durchschnittlich 75 % der Fälle positiv sind.

Andere Antikörper, die sich gegen Bindegewebsbestandteile und Kernfaktoren richten und bei vollentwickelten Krankheitsbildern zu finden sind, werden durch den in etwa 10 % der Fälle positiven LE-Zelltest und mit den in ca. 25 % auftretenden antinukleären Faktoren nachgewiesen (108).

Bei prognostisch ungünstigen Formen gelingt mit Hilfe des Antiglobulintests nach Steffen der Nachweis von Kollagenantikörpern (108).

Therapie der CP

Die Behandlung der CP richtet sich nach der Aktivität des Prozesses. Sie erfolgt nach folgenden Prinzipien:

1. Basistherapie

Sie soll den der CP zugrundeliegenden und sich selbst unterhaltenden immunologischen Zustand unterbrechen. Dabei wirkt sie umso besser, je früher sie im Krankheitsverlauf eingesetzt wird. Sie erfordert eine lange und konsequente Applikation, zeigt dann jedoch einen Depoteffekt bis zur Vollremission. Ihr therapeutischer Effekt wird jedoch durch starke Nebenwirkungen überschattet.

Zur Anwendung gelangen:

- a. Goldsalze
- b. D-Penicillamin
- c. Chloroquinderivate
- d. Zytostatika, die allerdings nur bei malignen Verlaufsformen eingesetzt werden.

2. Symptomatische Therapie mit Antirheumatika

Durch ihren schnellen Wirkungseintritt dient sie der Ergänzung der Basistherapie. Ihre Wirksamkeit ist jedoch auf die Dauer ihrer Einnahme beschränkt. Die früher vielfach verordneten Cortisonpräparate sollen nur noch als Stoßtherapie zum Abfangen einer akuten Schubsituation in langsam ausschleichender Dosierung oder lokal intraartikulär eingesetzt werden. Wenn irgend möglich, soll wegen der Nebenwirkungen auf eine Dauertherapie mit ACTH oder Cortison ganz verzichtet werden.

3. Physikalisch-balneologische Therapie

Nach Abklingen der entzündlichen Erscheinungen an den Gelenken werden zur Unterstützung der Heilungsvorgänge und Verhinderung von Versteifungen physikalisch-therapeutische Maßnahmen durchgeführt. Örtliche Wärmeanwendungen, Massagen und krankengymnastische Bewegungstherapie kommen zur Anwendung. Zur Stabilisierung des durch die medikamentöse Kombinationstherapie erreichten Behandlungserfolgs schließt sich eine Balneotherapie an.

Die Ausschöpfung aller konservativen Maßnahmen kann nur in etwa 30 % der Fälle den Zustand eines Patienten erhalten (53). Ein Aufhalten der Gelenkdestruktionen wird deshalb in zunehmendem Maße durch chirurgische Entfernung oder chemische Zerstörung der Synovialmembran versucht.

4. Chemische Synovektomie oder Synoviorthese

Hierbei wird 2 % Osmiumsäure in Kombination mit einem Lokalanästhetikum und einem Corticosteroid in die erkrankte Gelenkhöhle injiziert. Eine chirurgische Intervention kann durch die bewirkte Koagulation der Synovialmembran verzögert werden oder auch unnötig gemacht werden (25). Daneben kann auch eine in kurzem Abstand folgende chirurgische Synovektomie erleichtert werden (90).

5. Radioaktive Synoviorthese

Durch intraartikuläre Injektion radioaktiver Kolloide wird wie bei der chemischen Synovektomie versucht, die erkrankte Synovialis zu zerstören und auszuschalten. Neben Erbium 165 und Rhenium 186 werden besonders Yttrium 90 eingesetzt (66).

6. Chirurgische Maßnahmen

Die operative Behandlung der chronisch-entzündlichen Erkrankung richtet sich nach ihrer Dauer und dem Zustand der Gelenke. Eine Operationsindikation ist dann gegeben, wenn über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten therapieresistente, rezidivierende Ergüsse und andauernde Schmerzen vorhanden sind (8, 4, 91, 53).

Ihre Berechtigung ergibt sich aus dem destruktiven Charakter des Krankheitsprozesses.

Zwei Gruppen von Eingriffen werden unterschieden:

- a. Im frühen Stadium der Erkrankung, wenn noch keine sekundären Veränderungen am Gelenk vorhanden sind, wird als Präventivmaßnahme die Frühsynovektomie durchgeführt.
- b. Im späteren Stadium kommen als Palliativmaßnahme die Spätsynovektomie und rekonstruktive Eingriffe in Frage. Eine bereits bestehende Arthrose läßt sich nicht beseitigen.

Die Synovialmembran mitsamt des pannösen Gewebes werden so weit wie möglich entfernt. Damit wird versucht, den immunologischen circulus vitiosus zumindest zeitweilig zu unterbrechen, seine Neigung zur extraartikulären Generalisation auszuschalten und die durch die Synovialitis bedingte Gelenkfunktionsstörung bzw. Destruktion zu verhindern (53), 4, 147, 105, 148).

4. Aufbau und Struktur der normalen Synovialmembran

Ein Gelenk entsteht als Spaltbildung im Mesenchymlager zwischen zwei Skeletteilen (96). Nach seiner Ausdifferenzierung werden zwei mit hyalinem Knorpel überzogene Knochenenden durch eine Kapsel zusammengehalten. Diese wird in zwei Schichten unterteilt:

Die äußere Membrana fibrosa besteht aus straffem kollagenem Bindegewebe, in das Ligamente, Sehnen und Muskeln einstrahlen. Unter Verflechtung der Fibrillenzüge geht sie in die Adventitia des Periosts über. Durch lockeres Bindegewebe und Verschiebeschichten steht sie mit den Nachbarorganen in Verbindung (96).

Die innere zell- und gefäßreiche Membrana synovialis kleidet die Gelenkhöhle aus. Sie begrenzt die Kapsel zum Gelenkspalt, in den sie die Synovia abgibt. Langsam einen anderen histologischen Charakter annehmend, setzt sie am Gelenkknorpel an (96). Die Synovialis besteht aus einem lockeren faserigen Bindegewebe mit wechselndem Zellgehalt. Sie läßt sich als differenziertes mesenchymales Gewebe in geformte Bestandteile - Zellen und Fasern - und in amorphe Grundsubstanz unterteilen (139, 45).

Sie wird von zahlreichen Blut- und Lymphgefäßen sowie Geflech-ten von marklosen Nervenfasern versorgt.

Die fixen zellulären Bestandteile werden neben Fettzellen, primordialis Mesenchymzellen, Endothel und glatten Muskelzellen in den Gefäßwänden hauptsächlich von Fibroblasten gestellt (33). Diese sind für Bildung und Erhaltung des reichlich vorhandenen, über Retikulin und elastische Fasern dominierenden, Kollagenfasergerüsts verantwortlich (22).

Sie sezernieren ferner die Grund- oder Kittsubstanz, in der die geformten Elemente der Synovialis liegen (139, 22, 32, 41, 35). Mobile Zellen kommen vor in Form von Histioeyten oder Makrophagen, einzelnen Granuloeyten, Lymphocyten und Plasmazellen.

Um die Adventialzellen von Kapillaren sind variable Zahlen von Mastzellen gelagert. Die Grenzschicht zur Gelenkhöhle wird von einer 1 - 2 Zellagen starken fibroblastenähnlichen Deckzellschicht gebildet. Durch ihre metabolische Aktivität und ihren strukturellen Aufbau sind sie von Fibroblasten zu unterscheiden. Das Synovialstroma geht ohne Basalmembran in die Deckzellschicht über (41, 33, 5, 30).

Die Deckzellen bilden ein loses Netzwerk ohne desmosomale interzelluläre Verbindungen. Ihre gegen die Gelenklichtung gerichteten cytoplasmatischen Fortsätze überlappen und verflechten sich oder sind durch Interzellulärmaterial voneinander getrennt (30).

Zwei Zelltypen können differenziert werden (5),

Typ A ist vorherrschend. Seine phagocytierende Funktion wird deutlich an seinen zellreichen, großen, membranständigen Vakuolen, granulären Einschlüssen im Filopodienbesatz und den zahlreichen Lysosomen.

Typ B ist weniger zahlreich vertreten. Seine sekretorische hyaluronsäureproduzierende Aktivität zeigt sich am stark ausgebildeten endoplasmatischen Retikulum und den großen Golgiapparaten (30, 136, 15, 6, 5, 18, 111).

Beide Zelltypen lassen sich auf eine Stammzelle zurückführen, die in der Tiefe der Synovialmembran liegt. Über mehrere Intermediarformen ist sie unter Ausdifferenzierung befähigt, entweder den phagocytischen oder den sekretorischen Typ der Deckzellen auszubilden (18). Es handelt sich also um einen offenen Verband von differenzierten Bindegewebszellen. Das dicht unter der Deckzellschicht verlaufende Kapillarsystem ist durch die fehlende Abgrenzung zum Gelenkspalt nur wenig geschützt (45, 54, 5).

Variierende Verteilungsverhältnisse zelliger und faseriger Bestandteile infolge unterschiedlicher mechanischer Belastung lassen innerhalb eines Gelenks verschiedene, fließend ineinander übergehende Synovialtypen unterscheiden. Allen gemeinsam ist die Deckzellschicht -intima-; je nach Struktur des subintimalen Gewebes gibt es einen fibrösen, zell- und gefäßarmen, einen fettzellreichen, adipösen und einen areolären, zell- und gefäßreichen Typ, der im allgemeinen überwiegt (29, 22, 133, 85).

Die wechselnde mechanische Belastung zeigt sich auch in der Dicke der Synovialmembran. An mechanisch stark beanspruchten Gelenkbezirken ist sie wenige Zelllagen dick und glatt, während sie dort, wo keine Druck-, Reibungs- und Abscherkräfte die Membran treffen, dicker und zellreicher ist. Dieses zeigt sich besonders an den nicht belasteten Nischen zwischen den Gelenkflächen. Hier werden an Zahl und in der Form variierende Erhebungen der Membranoberfläche, die bereits makroskopisch sichtbaren Falten (*plicae synoviales*) und die nur mikroskopisch erkennbaren Zotten (*villi synoviales*) sichtbar.

Für die Entstehung dieser erstmals von Lushka 1865 beschriebenen Vegetationen wurden mechanische Ursachen (intraartikuläre) Druckschwankungen (68), Reibung (72, 83), Spaltbildungen unter der Synovialis (Delamination) (119, 131), Einrisse der Synovialhaut (7) und zuletzt aktive Sprossungs- (Wachstums-) Vorgänge (92, 34, 116) verantwortlich gemacht.

Nachdem die Membran beim Feten nur in einige Polster unterteilt ist, erhält sie mit zunehmendem Lebensalter durch Falten und Zotten ihre komplizierte und charakteristische Form. Sie ist dadurch gekennzeichnet, daß im Laufe des Lebens ständig Umgestaltungen der Falten und Neubildungen von Zotten auftreten. Ihre Alterung ist durch ständige Neubildung von Zotten charakterisiert (11). Zu diesen aufbauenden Vorgängen gesellen sich ständig Rückbildungsprozesse.

Der Begriff "Zottenhypertrophie" sollte deshalb nicht mehr in diesem Zusammenhang genannt werden (116).

Die Falten können nach ihrem Aufbau in glatte, von Kapillarnetzen versorgte Fettfalten und vielgestaltige Gefäß- und Bindegewebsfalten, die mit von Schlingen oder Knäuelkapillaren versorgten Synovialzotten besetzt sind, unterteilt werden (72, 119, 116). Übergangsformen und neugebildete Zuwachsfalten bilden sich erst im mittleren Lebensalter und werden als Umwandlungsfalten bezeichnet (92).

Im Gegensatz zum Kind zeigt die Synovialis des Erwachsenen zahlreiche, vielgestaltige, aus fettarmem Bindegewebe aufgebaute Zotten. Ihre Struktur muß nicht der des sie tragenden Gewebes entsprechen (116).

In allen Gelenken sind fingerförmige Zotten und Läppchen anzutreffen, wo sie auf Falten oder glatten Flächen lokalisiert sind. Sie werden von einem haarnadelförmigen Kapillarschlingensystem versorgt und sind aus einem von einer dünnen Deckzellschicht besetzten Kollagenfaserbündel aufgebaut (92, 72, 116).

Segmentierte Zotten (92), rosenkranzförmige oder nicht vaskularisierte Sekundärvilli (72) werden Formationen genannt, die auf einer Achse kollagener Fasern mehrere Zellanhäufungen tragen.

Beide Formen haben bei unterschiedlicher Länge gleichbleibende, bis zu 15 μ messende Durchmesser (92).

Blattförmige Zotten sind aus fettarmem Bindegewebe, in das Bündel von kollagenen Fasern eingelagert sind, aufgebaut. Meist den Gelenkfalten aufsitzend, werden sie von Knäuelkapillaren versorgt. In den Gelenken von älteren Menschen stellen sie den überwiegenden Anteil von papillären Erhebungen der Synovialis (92). Da in Gelenken sämtliche Entwicklungsstadien von Zotten und Läppchen enthalten sind, werden Wachstumsvorgänge für ihre Entstehung angenommen (92).

Durch Sprossung bzw. Anhäufung von Synovialzellen entsteht über einen fußförmigen Prozeß ein Synovialläppchen, an bereits ausgebildeten Zotten ein Sekundärvillus. Beide werden nach Einsprossen kollagener Fasern von lockerem Bindegewebe ausgefüllt. Aus dem benachbarten Netzkapillargebiet wächst eine haarnadel- oder knäueiförmige Kapillarschlinge ein, die mit den Läppchen langsam in die Länge wächst (85, 11, 92).

Je nach Größe des aussprossenden Synovialisbezirks lassen sich zwanglos die verschiedenen Zotten- und Faltenformationen erklären. Zotten, die keinen Anschluß an das Gefäßsystem gefunden haben, werden über die Synovia ernährt. Neben den aufbauenden Prozessen laufen gleichzeitig regressive Alterungsvorgänge in der Synovialis ab. Lang (92) nimmt an, daß der Degenerationsprozeß von den Gefäßwänden der Kapillaren ausgeht. Da bei größeren Vegetationen die Versorgung über die Synovia nicht ausreicht, kommt es zur allmählichen hyalinen Bindegewebsdegeneration der gefäßführenden Zotten. Als Überreste sieht man freie kollagene Fasern ohne jeden Zellbesatz, bis sie schließlich völlig von Synovialenzymen aufgelöst werden (92). Von anderer Seite werden sie als eigenständige Neubildungen oder sekundäre Aufspaltungen von Zotten betrachtet (85, 116, 119).

Die Oberflächenvergrößerung der Membran mit Neubildung von Zotten geht mit dem Einsprossen von Kapillaren einher. Das ursprüngliche Kapillarnetz wächst mit der Zottenbildung schlingenförmig aus. Der innige Kontakt zwischen Gefäßsystem und Membranoberfläche bleibt gewahrt. Damit werden günstige physikalische Bedingungen für Filtrations- und durch vorgeschaltete Blutstromdrosseln - Rückresorptionsprozesse geschaffen. Der morphologische Aufbau und die funktionale Aufgabe sind eng korreliert (92).

So ist die Gelenkflüssigkeit ein Blutplasmadialysat, das zusätzlich noch 1-2 % von Deckzellen gebildete Hyaluronsäure enthält.

Die Bedeutung der Oberflächenvergrößerung mit Vermehrung des synovialen Zellbelages und Vergrößerung der Kapillaroberfläche liegt in der immerwährenden Neubildung der Synovia (41, 92).

5. Die pathologische Synovialmembran bei der CP

Der zur ersten Gruppe der Mesodermhöhlen gehörende Gelenkspalt ist neben Sehnenscheiden und Bursen in besonderem Maße von den Pathomechanismen der CP betroffen (69).

Der dort ablaufende oberflächennahe Prozeß zeigt das Bild einer unspezifischen exsudativ-produktiven Entzündung, wie er auch im Gefolge anderer Krankheiten auftreten kann. Daneben kommt es zu primär nekrotisierenden Vorgängen in der Tiefe der Gewebe (45).

Der selektive Befall der mesodermalen Ufergewebe und damit der Gelenke läßt sich durch die ungewöhnliche morphologische Situation des Kapillarnetzes unter der Synovialdeckzellschicht erklären. Schädigende Einflüsse können sich durch das Fehlen einer Basalmembran an den vulnerablen Gefäßen leicht durch eine Exsudation in den Gelenkspalt manifestieren. Da sich die Deckzellschicht aus funktionell transformierten Fibroblasten gebildet hat, kann die Gelenkhöhle als Interzellularraum definiert werden (47).

Darüberhinaus sind funktionelle Momente wie der negative Druck im Cavum und die mit starken mechanischen Belastungen einhergehenden Gelenkbewegungen von Bedeutung (16, 48, 43). Diese Merkmale lassen mesodermale Spalträume als Prädilektionsstelle fibröser und serofibrinöser Entzündungen erscheinen (43, 45, 93).

Als Reaktion auf einen durch immunologische Vorgänge bedingten Reiz kommt es zur Entzündung. Bei hoher Reizstärke läuft sie in akuter, bei niedriger in der chronischen Form ab.

Man geht davon aus, daß die Primärläsion in einer immunologischen Schädigung der Gefäßwand besteht. Kapillaren und Venolen zeigen eine Schwellung der Endothelzellen, ihre Zellkerne springen knopfartig in das Gefäßlumen vor.

Elektronenmikroskopisch werden Mitochondrien-, Lysosomen-, Ergastoplasma- und Tonofilamentvermehrung deutlich. Einzelne Endothelzellen verlassen ihren Verband und wandeln sich durch den proliferativen Reiz der Noxe und den trophischen Reiz des durch die Wandschädigung einsickernden Plasmainsudats fibroblastenartig um. Die Endothelzellvergrößerung kann zur Obliteration der Gefäße mit konsekutiven Mikrozirkulationsstörungen führen (75, 46, 16, 111, 13, 129).

Die Auflockerung des Interzellularspaltes durch Auseinandertreten der Endothelzellausläufer führt zur Plasmaexsudation mit Durchtränkung des Synovialzellstromas und zum folgenden Einsickern in den Gelenkspalt.

Durch den hohen Fibrinogengehalt des Exsudats kommt es zur fibrinösen Entzündung. Fibrinogen gerinnt zu Fibrin und fällt flockig aus. Neben der netzartigen interzellulären Ablagerung ist der Ausfall besonders in den seitlichen Gelenkrecessus mit seinen gefäß- und nervenreichen Zotten, die einen wichtigen Beitrag zur Ernährung des Gelenkknorpels leisten, deutlich (16, 44, 47, 48). Das Gewebe erhält durch die ödematöse Aufschwemmung ein samtartiges bis glasiges Aussehen.

Im akuten exsudativen Schub bei starker Reizstärke wandern neutrophile Granulocyten durch die Deckzellschicht in die Synovialflüssigkeit aus. Lymphocyten und Plasmazellen sind noch kaum zu finden (16, 129, 111).

Je nach Exsudationsstärke kommt es zu einer variablen Schädigung der Synovialdeckzellschicht. Ihre Zellen runden sich ab, werden auseinandergedrängt, einzelne lösen sich aus dem Zellverband oder sie werden unter der streifen- oder netzförmigen Fibrinschicht nekrotisch (56, 6, 103, 87, 129, 10, 79).

Diese ist durchsetzt von abgestorbenen Leukocyten und Makrophagen nebst ihrer freien Organellen.

Zellnekrosen und insbesondere das ausgefallene Fibrin bewirken zu ihrer Beseitigung einen starken Proliferationsreiz für die ortsständigen und mobilen bindegewebigen Elemente der Synovialmembran. Das Exsudat wird von einsprossenden Bindegewebszellen soweit wie möglich organisiert und phagocytiert. In diesem floriden Stadium kommt es, dem Grad der Reizstärke entsprechend, zur Zellmauserung und Wucherung der gesamten synovialen Zellauskleidung (100).

Durch beschleunigte und verstärkte Ausreifung der undifferenzierten bivalenten Mutterzellen im Stroma bildet sich eine neue Deckzellschicht (16). Die erhalten gebliebenen einstufigen, flachen Deckzellen wandeln sich in einen bis zu 10 Zellagen breiten Zellverband hyperplastischer zylindrischer Elemente (47, 76, 87, 117).

Infolge ihrer dichten Lagerung bilden sich zahlreiche Appositions- und Überlappungskontakte (13).

In ihrer ausgeprägtesten Form sind sie palisadenförmig angeordnet, haben ein eosinophiles Cytoplasma mit zum Fibrin gerichteten Bürstensaum und sind hochprismatisch (47). Die Phagozytose des Fibrins wird von den mit vermehrten und vergrößerten Lysosomen ausgestatteten A-Zellen übernommen, die ergastoplasmareichen B-Zellen sind daran nicht beteiligt (47). Intermediarformen und ergastoplasmareiche Fibroblasten sind am stärksten vermehrt (13, 16, 79, 14, 60, 148, 6).

Unterhalb der Deckzellschicht ist eine vermehrte an Angiome erinnernde knäueelförmige Vaskularisierung infolge zunehmender Kapillarsprossung auffällig (141, 139, 147, 3).

Die Kapillaren sind gestaut. Hämorrhagische Suffusionen führen zur Hämo siderinablagerung mit nachfolgender Speicherung in synovialen Histiozyten (47, 75). Mastzellen sind in verstärktem Maße an den Gefäßen lokalisiert (139).

Vielkernige Riesenzellen sind diskret zwischen Deckzellen in der Tiefe des Stratum synoviale gelagert. Sie entstehen aus Makrophagen bzw. A-Zellen und sind mit Resorptionsaufgaben betraut (13, 10, 151, 16, 134, 18, 87).

Je nach Ausmaß der Exsudation kommt es durch den trophischen Reiz des exsudierten Fibrins auch zur funktionellen Mobilisation der Zellen des Synovialstromas. Aktivierter lysosomenreicher Makrophagen und Herde und Züge sezernierender Fibroblasten treten in den tiefen, kapselnahen Regionen des Stratum synoviale auf (60).

Das lockere Bindegewebe mit seinen ehemals spindelförmigen Zellen wuchert, die Zellen runden sich ab und gleichen sich mehr und mehr der Form des B-Typs der Deckzellen an, wobei geformte Zwischensubstanz kaum noch zu erkennen ist. Im vollentwickelten Stadium bildet sich ein vitaler, schnell proliferierender, dichter Zellverband. Da dieser an ein embryonales Mesenchym oder an Tumorverbände erinnert, wird von einer mesenchymoiden Transformation des Stromas gesprochen (47, 16, 35, 48, 3, 53, 18, 13, 64).

Im Bereich der Rezessus kommt es bei jedem exsudativen Schub durch proliferative Stimulierung des Zellpotentials zur Ausbildung und ständigen Vergrößerung eines zungenförmigen, aggressiven, gefäßarmen, mesenchymoiden Zellverbandes. Durch zungenförmiges Wachstum dringt er besenreiserförmig gegen die Knorpeloberfläche und subchondral in die Knochenkompakta mit Einbruch in die Markräume vor. Der Gelenkknorpel geht durch die beidseitige Zangenbewegung und im Gefolge der auftretenden metabolischen Schädigung zugrunde. In der nachexsudativen Phase reift das mesenchymale

Gewebe nach Gefäßsprossung zum kollagenfaserhaltigen Pannus aus. Durch sein Einwachsen in den Knorpel ist er nur unter Substanzverlust von ihm zu lösen. Nach Ausdifferenzierung junger Bindegewebszellen unter Bildung einer Deckzellschicht kann er den Charakter einer "Sekundärsynovialis" erhalten (18, 17).

Beim Abklingen des entzündlichen Prozesses kann der Pannus vernarben, bei seinem Fortschreiten kommt es, nachdem eine bindegewebige Verbindung zwischen Markhöhle und Gelenkspalt hergestellt ist, zur Adhäsion und Verwachsung der Gewebe mit nachfolgender reparativer fibröser und eventuell sekundärer knöcherner Ankylose (110, 45, 47, 48, 144).

Proliferative Vorgänge sind im Verlauf der chronischen Synovitis mit infiltrativen gekoppelt. Lymphocyten und Plasmazellen treten beim Abklingen des akuten exsudativen Schubes in Form von einfachen, im Gefolge jeder Entzündung auftretenden, perivaskulären Infiltraten, neben diffusen oder herdförmigen Zellansammlungen bis zur Follikelbildung mit Keimzentren in starkem Maße auf. Die quantitativen Verhältnisse der zellulären Elemente zueinander sind variabel. Plasmazellen sind nicht obligatorisch. Sie liegen meist an der Peripherie von Lymphocytenansammlungen. Organellenreste und elektronendichte Massen und Kollagenfasern ohne typische Periodizität lassen in der Umgebung von Plasmazellen ablaufende Immunreaktionen vermuten (16, 13).

Einfache perivaskuläre Ansammlungen sind in den tieferen kapselnahen Regionen der Synovialmembran lokalisiert, diffuse oder herdförmige liegen oberflächlicher, insbesondere in den Zottenformationen der Synovialmembran (13, 19, 18, 129).

Als auffälligstes Ergebnis von Zellproliferation, Infiltration und der Durchtränkung mit Plasmabestandteilen kommt es zu einer plumpen, zottigen Verdickung des Synovialgewebes (28, 3, 144, 151). Die präexistierenden Gelenkzotten

werden hyperplastisch, ferner kommt es an Stellen, die im gesunden Gelenk gewöhnlich keine papillären Erhebungen zeigen, zu atypischen, plumphen Neubildungen (116, 139, 71, 122, 37). In den Rezessus, Nischen und insbesondere in der Nähe des Gelenkknorpels an der synovialen Umschlagfalte infolge des dort lokalisierten Circulus vasculosus ist dieses besonders deutlich. Auch im gesunden Gelenk sind Zotten hier relativ groß und zahlreich (55, 54). Ihr Aufbau gleicht dem des sie tragenden Synovialgewebes.

Im akuten Stadium der Entzündung wird diese Oberflächenvergrößerung der Synovialmembran durch die Blutüberfüllung der erweiterten Gefäße, das entzündliche Ödem, das sich in dem lockeren Bindegewebe leicht ausbreiten kann, und die Infiltration mit Entzündungszellen hervorgerufen (103, 55, 27, 56, 135).

Bei Früherkrankungen besteht die Möglichkeit, daß zwischen den entzündlichen Schüben vorübergehend eine Rückbildung sämtlicher synovitischer Erscheinungen auftritt. Das Bild der rein exsudativen Entzündung ändert sich aber bald. Die Zotten nehmen durch Zellvermehrungen an Größe zu, chronisch entzündliche Zellinfiltrate im Verlauf der Erkrankung stark an Umfang zu (9, 56, 28).

Neben einsprossenden Fibroblasten vermögen die durch den exsudativen Vorgang aktivierten Deckzellen nach herdförmiger Reduplikation und vermehrter und beschleunigter Ausdifferenzierung aus mesenchymalen Stammzellen (durch die sich daraus ergebende Hypoplasie und Hypertrophie) das exsudierte Fibrin vom Rande her zu Übersichten, bestehende Zotten zu vergrößern und selbst rauhe, wärzchenförmige, noch nicht vaskularisierte Granulationen als Mikrozzotten auszubilden (50, 55, 115, 127, 56, 61, 87, 41, 117, 57).

Ihr weiteres Wachstum setzt ein Einwachsen von Fibroblasten bzw. eine Fibroplasie des Bindegewebes und eine Neubildung bzw. Sprossung von versorgenden Blutgefäßen voraus (28, 144, 42, 135). Das Wachstum der neugebildeten sowie die Vergrößerung vorhandener Zotten kann daher erst in einem relativ späten Stadium der Synovitis erfolgen (47, 135, 116, 144).

Mit dem chronisch progredient fortschreitenden Prozeß führen Deckzellhyperplasie, einwachsende Gefäße und Einwanderung fibroblastärer, entzündlicher, zellulärer Elemente zur Ausbildung von in Form, Größe und Länge variierenden Zottenformationen (28, 3). Die normalerweise kaum sichtbaren Villi können bis zu 2 mm Durchmesser und mehrere Zentimeter Länge erreichen (134).

Die besonders in frühen Stadien auftretenden fadenförmigen Vegetationen wechseln mit spitz zulaufenden, polyp- und keulenförmigen oder membranös ausgezogenen, knotenartigen und blumenkohlähnlichen Vegetationen mit oder ohne kleine Sekundärzotten. Es lassen sich, dem Krankheitsstadium und der Prozeßaktivität entsprechend, alle Übergangsformen von einer glatten, nicht befallenen, über eine entzündlich verdickte, mit zuerst granulären, dann kleinen blattförmigen Zotten, bis zur (beim ausgeprägten Krankheitsbild vorhandenen) villös-polypösen Hyperplasie mit entweder langen stielförmigen oder plumpen untersetzten Zotten nachweisen (80, 147, 146, 81, 79, 116, 150).

Zell- und Gefäßproliferation in der Vielzahl neugebildeter Zotten vergrößern des Sekretionspotential einschließlich der Exsudation des Fibrins um ein Vielfaches.

Bei zytochemischer Untersuchung lassen sich erhöhte Enzymaktivitäten und Stoffwechselraten vornehmlich in der Deckzellschicht hyperplastischer Zotten bestimmen (69, 70, 71).

Große polypöse Zotten können unter Brückenbildung untereinander oder durch ihre Fibrinauflagerungen mit dem Gelenknorpel verkleben (29, 81, 47, 56, 116).

In fulminant verlaufenden Fällen kann man in einem Gelenkplumpe, blutunterlaufene, fibrosierte und nekrotische Zotten nebeneinander finden (88). Unter der zunehmenden Gelenkdestruktion im Gefolge des chronisch-entzündlichen Prozesses kommt es durch das Einwachsen pannöses Gewebes und zottiger Vegetationen in den erodierten Knorpel zum Durchbau des Gelenkspaltes. Während dieses Vorgangs findet eine fibröse Verklebung sämtlicher Gelenkzotten statt (36).

Wenn die Krankheit bei geringer Reizstärke in ein chronisches Stadium eintritt, kommt es zur Abnahme der Membranschwellung. Die Zotten werden dünner, membran- bis strangartig und sind weniger prominent. Sie bleiben jedoch vergrößert. Die große Zahl hochzellulärer Villi wird allmählich durch einen Haufen von relativ wenigen, fibrotischen Zotten ersetzt. Die intensive Rötung der akuten Entzündung weicht infolge der Hämosiderinablagerung einer orangebraunen Färbung (145, 147, 38, 6, 103, 81).

Makroskopisch sieht man aus dem moosähnlichen Zottenwald einige lange, gelblich-weiße, undurchsichtige Villi hervortreten (142).

Beim Auftreten eines frischen akuten Schubes können die Zottenformationen durch Fibrinbeläge vergrößert werden, was von einem Wiederaufflammen der proliferativen Aktivität gefolgt ist. Da das Zellpotential oft nicht ausreicht, die Fibrinmassen zu organisieren, werden Fibrinzungen, Knorpel- und Knochenfragmente von einer neu gebildeten Intimaschicht bedeckt. Bei nicht mehr floriden, ausbreitenden Prozessen folgt eine Regression und Atrophie der Synovialmembran, bei der die zottigen Erhebungen miteinander verschmelzen, an Zahl abnehmen und unter Schrumpfung fibrosieren. Die Deckzellen werden flach und atrophisch,

die Synovialmembran wird glatter (81, 139, 39, 145).

Fibroblasten werden wieder zu Fibrocyten, Gefäße sklerosieren und lymphoplasmazelluläre Infiltrationen treten allmählich zurück. Der Übergang in eine fibröse Narbe ist gleitend; das bindegewebige Stroma kann sich hingegen auch in Fettgewebe umwandeln (47). Ein exsudativ-produktiver Vorgang, auch im Rahmen eines Schubes, ist nicht mehr zu erwarten (100).

Im Endzustand können lang ausgezogene Zotten hyalinisieren, beim Abriß von ihrer Basis sind ihre Überreste als Reiskörper im Gelenkspalt sichtbar (47).

Dieser o.a. unspezifische durch Exsudation, Proliferation und Narbenbildung uncharakterisierte Entzündungsprozeß wird von einem spezifischen, primär nekrotisierenden Vorgang begleitet. Meist in den kapselnahen Regionen und im Stratum fibrosum wird er durch die Einwirkung von Immunkomplexen auf die Gewebsstrukturen hervorgerufen. Diese lokal begrenzten, Synovialmembran und die Wände der größeren Synovialgefäße befallenden Absterbeprozesse sind durch einen einheitlichen Bau charakterisiert. Ein zentrales nekrotisches Zentrum wird von einer radiären histiocytären Zellpalisade abgeriegelt. Ein faser- und gefäßreiches Randgebiet stellt die Verbindung zum umgehenden Synovialgewebe her (47, 110, 69, 62, 134, 50).

6. Fragestellung

Die Synovialis der Gelenkkapsel unterscheidet sich vom übrigen Bindegewebe morphologisch in ihrer Struktur und physiologisch durch ihre schnelle Reaktion auf einwirkende endogene und exogene Faktoren.

Die Antwort auf eine beliebige Noxe kann sich in spezifischen und unspezifischen Gewebsalterationen äußern.

Das Bild der CP wird im wesentlichen von einer infiltrativen und einer proliferativen Komponente bestimmt. Beide können in ihrer Ausprägung variieren, denn die Kriterien der synovialen Veränderungen werden durch den stadienhafte[n] Krankheitsverlauf sowie Schweregrad und Dauer der Krankheit bestimmt.

Im Rahmen des exsudativ-produktiven Prozesses bei CP bilden sich als auffällige reaktive Veränderung eine Vielzahl von verschiedenen Synovialzotten aus.

Wenn die zottenförmige Hyperplasia der Synovialmembran allgemein auch als uncharakteristisch gilt, so ist sie dennoch ein typischer Bestandteil des morphologischen Bildes der CP, was auch in den diagnostischen Kriterien der American Rheumatism Association seinen Niederschlag gefunden hat.

Es soll deshalb im folgenden versucht werden, die mikroskopisch festgestellte und klassifizierte Synovialzottenformation genauer in Zusammenhang mit klinischen und histologischen Befunden, die bei Patienten mit CP zu erheben sind, zu bringen, um den Gelenkprozeß qualitativ und quantitativ genauer beurteilen zu können.

7. Material und Methodik

Die Untersuchung basiert auf Synovialgewebsmaterial von 800 Patienten, das während des Zeitraums Mitte 1973 bis Anfang 1976 dem Zentrum für Rheuma-Pathologie von verschiedenen in- und ausländischen Kliniken zugesandt wurde.

Das untersuchte Synovialgewebe entstammt therapeutischen Synovektomien. Auf Material von Probebiopsien wurde wegen ihrer begrenzten Aussagekraft verzichtet.

Aus dem in 10 % Formaldehydlösung fixierten Gewebe wurden in pathologisch veränderten Synovialisbereichen Gewebsteile entfernt, eingebettet und einer routinemäßigen histologischen Aufarbeitung unterzogen. Die mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparate wurden dann von der Arbeitsgruppe Fassbender mikroskopisch untersucht und ausgewertet.

Neben der histologischen Befundung erfolgte die Auswertung des Materials mit Hilfe des klinischen Untersuchungsbogens des Zentrums für Rheuma-Pathologie, in den der einsendende Arzt die von ihm erhobenen Befunde seines synovektomierten Patienten eingetragen hat.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden aus diesem folgende Parameter berücksichtigt:

1. Geschlecht des Patienten
2. Alter des Patienten
3. Klinische Diagnose

Bei der Zusammenstellung wurden nur solche Fälle berücksichtigt und ausgewertet, bei denen die klinische Diagnose chronische bzw. juvenile Polyarthritits (CP) lautete

Mit der histologisch klassifizierten Synovialzottenformation wurden folgende klinische Angaben korreliert:

4. Dauer der Krankheit
5. Steinbrocker Stadium
6. Immunologischer Status
7. Frühere Synovektomien am operierten Gelenk
8. Frühere intraartikuläre Injektionen in das synovektomierte Gelenk.

Die Synovialzottenformation wurde von der Arbeitsgruppe Fassbender auf fünf Grundformen reduziert:

9. Schmales stratum synoviale
ohne auffällige Synovialzottenbildung
10. Schmales stratum synoviale,
vermehrte Synovialzottenbildung
11. Erheblich verbreitetes stratum synoviale
ohne auffällige Synovialzottenbildung
12. Stark verbreitetes stratum synoviale
mit wenigen, lang ausgezogenen Synovialzotten
13. Deutlich verbreitetes stratum synoviale,
deutliche Vermehrung plumper Synovialzotten

Die Ausbildung dieser Formationen auf dem Boden des stratum synoviale wurde ferner mit folgenden histologischen Untersuchungen in Zusammenhang gebracht:

a. Zellinfiltration

Der Grad der Zellinfiltration wurde von der Arbeitsgruppe Fassbender nach seiner Stärke mit den Ziffern 0 - 3 festgelegt.

Grad 0: Keine zellulären Infiltrationen im Synovialstroma

Grad 1: Spärliche bis mäßige, evtl. perivaskuläre lympho- oder plasmazelluläre Infiltration im Synovialstroma

Grad 2: Diffuse bis herdförmige lympho- oder plasmazelluläre Infiltration des Synovialstromas

Grad 3: Dichte bis follikelartige lympho- oder plasmazelluläre Infiltration des Synovialstromas

b. Floridität

Die Stärke der entzündlichen Aktivität wurde in vier Stadien zusammengefaßt:

Stadium 0: Ausgebrannter Prozeß

Stadium 1: Zur Zeit nicht florider Prozeß

Stadium 2: Florider Prozeß

Stadium 3: Hochflorider Prozeß

c. Morphologische Charakteristika

Die morphologisch nachweisbaren CP-typischen Veränderungen, gegeben durch fünf wesentliche Merkmale:

1. Fibrinexsudation im Gelenkspalt
2. Mesothelausbildung
3. Zellinfiltration des submesothelialen Gewebes
4. CP-spezifische Prozesse (Nekrosen, Gefäßentzündung),

die je nach ihrem Ausprägungsgrad mit den Ziffern 0 - 3 bewertet werden und damit die Synovialklassifikationsnummer nach Fassbender bilden, können nach ihrer Zusammenfassung in drei qualitative Kategorien eingeordnet werden:

- (1) : Morphologische Charakteristika der CP sind teilweise vorhanden
- (2) : Morphologische Charakteristika der CP sind überwiegend vorhanden
- (3) : Morphologische Charakteristika der CP sind sämtlich vorhanden

d. Art der Synovitis

Das jeweils vorherrschende Stadium der Entzündung läßt fünf Typen von Synovitiden unterscheiden:

1. Akute Synovitis
2. Chronische Synovitis
3. Chronisch-rezidivierende Synovitis
4. Verschielende Synovitis
5. Chronisch-destruierende Synovitis

Jeder Typ der Synovitis kann in drei Schweregraden vorliegen:

Synovitiden	-	leichten Grades	(+)
	-	mäßigen Grades	(++)
	-	erheblichen Grades	(+++)

werden unterschieden.

Die Stadien der Entzündungen und ihrer Schweregrade, die Grade der Zellinfiltration, die Floridität des Prozesses, die allgemeinen morphologischen Charakteristika, wie auch die genannten klinischen Befunde, wurden in Häufigkeitstabellen mit den verschiedenen Ausprägungen der Synovialzottenformationen korreliert.

Ihre statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Chi-Quadrat Testes. Im Rahmen dieser Arbeit wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P < 1\%$ das Ergebnis als statistisch signifikant, bei einer $P < 5\%$ als statistisch auffällig bezeichnet (24).

Da die Fallzahl bei einzelnen Untersuchungen nicht ausreichte, um eine statistische Überprüfung möglicher Zusammenhänge zu erzielen, mußten Einzelmerkmale in Gruppen zusammengefaßt werden (24).

Die zum Teil voneinander abweichende Gesamtfallzahlmenge
in den nachfolgenden Tabellen erklärt sich aus unvoll-
ständigen klinischen Angaben.

B.

H A U P T T E I L

8. Ergebnisse

Alters- und Geschlechtsverteilung

Absolute Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen
Geschlecht und Altersstufen der Patienten

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Altersstufe der
Patienten (A)

L	♂	♀	S	A
0 - 10	22	24	46	5,750 %
11 - 20	21	27	48	6,000 %
21 - 30	17	56	73	9,125 %
31 - 40	26	94	120	15,000 %
41 - 50	52	129	181	22,625 %
51 - 60	50	145	195	24,375 %
61 - 70	27	88	115	14,375 %
71 - 80	3	19	22	2,750 %
	218	582	800	100,000 %
	Σ 27,25 %	Σ 72,75 %	Σ 100 %	

L = Lebensalter der Patienten in 10-Jahresstufen

S = Summenanteile der Vergleichsfälle, zahlenmäßig

A = Summenanteile der Vergleichsfälle, prozentual

Durchschnittsalter der 800 Patienten = 46,97 Jahre

Untersucht wurde ein Patientenkollektiv von 800 Personen, von denen 27,25 % männlich, 72,75 % weiblich sind.

Alters- und Geschlechtsverteilung entsprechen den schon oben angeführten oder in der Einleitung genannten krankheitsspezifischen Charakteristika.

Das Patientenkollektiv kann damit als CP-typisch erachtet werden.

a.) Vergleich der juv.CP mit der CP des Erwachsenen
in Bezug auf die Synovialzottenformation

- Absolute Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen Synovialzottenformation und Typ der CP (juv., Erw.CP)
- Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Merkmals Synovialzottenformation für den Typ der CP
- Prozentuale Randverteilung des Merkmals Typ der CP (A)
- Verteilung der Erwartungswerte der Merkmale Synovialzottenformation und Typ der CP (in Klammern)

Z	09	10	11	12	13	S	A
juv. CP	12 14,81% (5,97)	22 27,16% (16,91)	16 19,75% (12,55)	11 13,58% (9,92)	20 24,69% (35,64)	81 100%	10,125%
Erw. CP	47 6,54% (53,02)	145 20,17% (150,09)	108 15,02% (111,45)	87 12,10% (88,08)	332 46,17% (316,36)	719 100%	89,875%
	59	167	124	98	352	800	

Z = Synovialzottenformation

S = Summenanteile der Vergleichsfälle, zahlenmäßig

A = Summenanteile der Vergleichsfälle, prozentual

$$\chi^2 = 17,29$$

$$\chi^2_{0,05; f=4} = 9,49$$

$$\chi^2_{0,01; f=4} = 13,3$$

Patienten mit einer juvenilen CP stellen ca. 10 %, solche mit einer CP vom Erwachsenentyp ca. 90 % des Untersuchungsguts.

Die statistische Auswertung ergibt einen signifikanten ($P < 1$) Unterschied in der Verteilung beider Merkmalsgruppen. Patienten mit juveniler CP zeigen in stärkerem Maße als die Erwachsenengruppe ein schmales stratum synoviale ohne auffällige Synovialzottenbildung. Eine starke Verbreiterung des stratum synoviale mit Vermehrung und Verplumpung ihrer Zotten, wie sie beim Erwachsenentyp in ca. 50 % der Fälle zu sehen ist, kann bei juveniler CP deutlich seltener (ca. 25 % der Patienten) gefunden werden. Hier herrschen schmale Synovialmembranen mit vermehrten Zotten vor.

b.) Krankheitsdauer - Synovialzottenformation

Die Krankheitsdauer beim Gesamtkollektiv von 800 Patienten betrug im Durchschnitt 11,05 Jahre.

Die Dauer der Erkrankung lag zwischen 1,5 Monaten und 46 Jahren.

K \ Sy	09	10	11	12	13	S	A
unter	40	20	20	20	0	100%	
3 Mon.	2	1	1	1	0	5	0,63%
3 Mon. bis	7,89	21,93	22,81	14,04	33,33	100%	
2 J.	9	25	26	16	38	114	14,25%
über	6,90	20,70	14,54	11,60	46,26	100%	
2 J.	47	141	99	79	315	681	85,12%
	58	167	126	96	353	800	100 %

- Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen Synovialzottenformation und Krankheitsdauer.
- Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Merkmals Synovialzottenformation zu Dauer der Krankheit.
- Prozentuale Randverteilung des Merkmals Dauer der Krankheit (A).

Sy = Synovialzottenformation

K = Krankheitsdauer

S = Summenanteile der Vergleichswerte, zahlenmäßig

A = Summenanteile der Vergleichswerte, prozentual

Die Krankheitsdauer beträgt bei 85 % der Patienten über 2 Jahre, bei 1 % liegt sie unter 3 Monaten, bei 14 % zwischen 3 Monaten und 2 Jahren.

Es zeigt sich ein mit der Krankheitsdauer zunehmender Trend zur Verdickung des stratum synoviale und zur Ausbildung von Synovialzotten. Diese sind erst klein und dünn und verplumpen im Laufe der Erkrankung.

Infolge der geringen Patientenzahl in der Gruppe: Krankheitsdauer unter 3 Monaten kann eine statistisch abgesicherte Untermauerung dieses Trends nicht erbracht werden.

Dieses wird erst durch Zusammenfassung der Gruppen: Krankheitsdauer unter 3 Monaten und Krankheitsdauer über 3 Monaten bis 2 Jahre möglich.

Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen
Synovialzottenformation und Krankheitsdauer

Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Merkmals
Synovialzottenformation zu Dauer der Krankheit

Prozentuale Randverteilung des Merkmals
Dauer der Krankheit (A)

Häufigkeitsverteilung der Erwartungswerte der Merkmale
Synovialzottenformation und Krankheitsdauer
(in Klammern)

$\begin{matrix} \text{Sy} \\ \text{K} \end{matrix}$	09	10	11	12	13	S	A
0 - 2 Jahre	11 9,24% (8,62)	26 21,84% (24,84)	27 22,69% (18,74)	17 14,29% (14,28)	38 33,35% (52,51)	119	14,875%
über 2 J.	47 6,90% (49,37)	141 20,70% (142,15)	99 14,54% (107,26)	79 11,60% (81,72)	315 46,26% (300,49)	681	85,125%
	58	167	126	96	353	800	100 %

Sy = Synovialzottenformation

K = Krankheitsdauer

S = Summenanteile der Vergleichswerte, zahlenmäßig

A = Summenanteile der Vergleichswerte, prozentual

$$\underline{\underline{x^2 = 10,43}}$$

$$x^2_{0,05; f=4} = 9,49$$

Zwischen den beiden Merkmalsgruppen Krankheitsdauer und Synovialzottenformation läßt sich statistisch auffällige ($P < 5$) Korrelation erheben.

Bei einer Krankheitsdauer unter 2 Jahren ist ein stark verbreitertes stratum synoviale mit zahlreichen plumpen Zotten, wie es bei einer Krankheitsdauer von über 2 Jahren in knapp der Hälfte der Fälle auftritt, nur zu einem Drittel zu sehen. Dieser Häufigkeitsunterschied kommt auch in der hohen Differenz zwischen Beobachtungs- und Erwartungswert zum Ausdruck.

Ein erheblich verbreitertes stratum synoviale ohne auffällige Zottenbildung hingegen ist, was auch im Übertreffen des Erwartungswertes deutlich wird, wesentlich häufiger bei einer Krankheitsdauer unter 2 Jahren.

Zur genauen Aufklärung des Zusammenhangs zwischen der Ausbildung bestimmter Synovialzottenformationen mit der Krankheitsdauer wurde im folgenden eine feinere Unterteilung des Krankheitszeitraumes durchgeführt:

Da bei 90 Patienten des Gesamtkollektivs die Krankheitsdauer länger als 2 Jahre, der genaue Krankheitsbeginn jedoch unbekannt war, werden diese Patienten aus der weiteren Auswertung herausgenommen und nicht mehr geführt.

$\begin{array}{c} \text{Sy} \\ \text{K} \end{array}$	09	10	11	12	13	S	A
bis 2 J.	11 (8,71) 9,24%	26 (23,92) 21,84%	27 (18,44) 22,69%	17 (14,08) 14,28%	38 (52,80) 33,35%	119 100%	16,76%
2-4 Jahre	9 (6,74) 9,78%	23 (19,31) 25,00%	16 (14,25) 17,39%	10 (10,88) 10,86%	34 (40,82) 36,96%	92 100%	12,96%
4-10 Jahre	18 (16,43) 8,00%	46 (47,22) 20,44%	25 (34,86) 11,11%	31 (26,62) 13,78%	105 (99,82) 46,67%	225 100%	31,64%
10-20 Jahre	9 (13,77) 4,79%	35 (39,45) 18,62%	27 (29,13) 14,36%	18 (22,24) 9,57%	99 (83,41) 52,66%	188 100%	26,48%
20-47 Jahre	5 (6,30) 5,81%	19 (18,05) 22,10%	15 (13,32) 17,44%	8 (10,17) 9,30%	39 (38,15) 45,34%	86 100%	12,11%
	52	149	110	84	315	710	100 %

Sy = Synovialzottenformation

K = Krankheitsdauer

S = Summenanteile der Vergleichswerte, zahlenmäßig

A = Summenanteile der Vergleichswerte, prozentual

$$\chi^2 = 23,26$$

$$\chi^2_{0,05; f=16} = 26,3$$

Die genauere Unterteilung der Krankheitsdauer in weitere Einzelstufen führt zu keinem statistisch nachweisbaren Unterschied in der Verteilung der einzelnen Synovialzottenformationen.

Die Differenzen zwischen Beobachtungs- und Erwartungswert beruhen auf Zufall.

c.) Synovialzottenformation - Steinbrocker Stadien

Absolute Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen
Synovialzottenformation und Stadien nach Steinbrocker

Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Merkmals Synovial-
zottenformation für die entsprechenden Stadien nach
Steinbrocker

Verteilung der Erwartungswerte nach den Merkmalen
Synovialzottenformation und Stadien nach Steinbrocker
(in Klammern)

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Steinbrocker
Stadium (A)

$\begin{matrix} Z \\ S \end{matrix}$	09	10	11	12	13	S	A
1	6 14,29% (3,43)	8 19,05% (8,38)	8 19,05% (6,10)	5 11,90% (4,88)	15 35,71% (19,21)	42 100%	7,62%
2	7 5,51% (10,37)	36 28,35% (25,35)	15 11,81% (18,44)	16 12,60% (14,75)	53 41,73% (58,08)	127 100%	23,05%
3	24 7,59% (25,81)	57 18,04% (63,09)	44 13,92% (45,88)	36 11,39% (36,70)	155 49,05% (144,52)	316 100%	57,35%
4	8 12,12% (5,39)	9 13,64% (13,18)	13 19,70% (9,58)	7 10,61% (7,67)	29 43,94% (30,19)	66 100%	11,98%
	45	110	80	64	252	551	100 %

S = Summenanteile der Vergleichsfälle, zahlenmäßig

A = Summenanteile der Vergleichsfälle, prozentual

$$\chi^2 = 15,73 \quad \chi^2_{0,05; f=12} = 21,0$$

Patienten mit Schweregrad 3 nach Steinbrocker stellen knapp 60 % des Untersuchungsguts. Es folgen mit einem Anteil von knapp 25 % der Grad 2, mit ca. 10 % Grad 4, Grad 1 stellt mit ca. 5 % den geringsten Anteil.

Zwischen den Schweregraden nach Steinbrocker und dem stratum synoviale mit seinen Synovialzottenformationen läßt sich kein statistisch gesicherter Unterschied erheben; Synovialzottenformation und Steinbrockerstadien sind gleich verteilt, die Häufigkeitsdifferenzen zwischen beiden Merkmalen sind gering.

d.) Synovialzottenformation - Rheumafaktoren
(Immunologischer Status)

Absolute Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen Synovialzottenformation und Rheumafaktoren (+/-)

Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Merkmals Synovialzottenformation zur Existenz der Rheumafaktoren (+/-)

Häufigkeitsverteilung der Erwartungswerte nach den Merkmalen Synovialzottenformation und Rheumafaktoren (+/-),
(in Klammern)

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Seropositivität bzw. -negativität (A)

Die Angaben beziehen sich auf Kollektiv von 729 Patienten
= 100 %, da im Material des Gesamtkollektivs von 800 Patienten bei 71 Patienten keine Angaben über Seropositivität bzw. Seronegativität gemacht wurden.

$\begin{array}{c} \text{Sy} \\ \text{Rh.} \end{array}$	09	10	11	12	13	S	A
Rheuma fakt. (+)	23 4,89% (36,10)	90 19,15% (96,71)	76 16,17% (73,50)	48 10,21% (54,16)	233 49,57% (209,53)	470 100%	64,47%
Rheuma fakt. (-)	33 12,74% (19,89)	60 23,17% (53,29)	38 14,67% (40,50)	36 13,89% (29,84)	92 35,52% (115,47)	259 100%	35,53%
	56	150	114	84	325	729	100 %

Sy = Synovialzottenformation

Rh = Rheumafaktoren (+/-) bzw. Seropositivität und
-negativität

S = Summenanteile der Vergleichsfälle, zahlenmäßig

A = Summenanteile der Vergleichsfälle, prozentual

$$\chi^2 = 24,29$$

$$\chi^2_{0,01; f:4} = 13,3$$

65 % des Patientengutes sind seropositiv, 35 % seronegativ. Die statistische Auswertung ergibt zwischen beiden Merkmalsgruppen in Bezug auf die verschiedenen Synovialzottenformation signifikante Unterschiede ($P < 1$).

Die seropositive Gruppe besitzt in der Hälfte der Fälle eine deutliche Verbreiterung der Synovialmembran mit vermehrten plumpen Synovialzotten, die seronegative hingegen nur in einem Drittel der Fälle. Die Differenzen zwischen Beobachtungs- und Erwartungswerten beschreiben die unterschiedliche Verteilung.

Bei der Formation 09 liegt eine entgegengesetzte Entwicklung vor. Hier liegt der Erwartungswert der seropositiven Gruppe weit über, der der seronegativen weit unter dem Beobachtungswert.

e.) Frühere Operationen am Gelenk (Resynovektomie)

- Synovialzottenformation

Resynovektomie bei 82 Patienten = 10,25% des Gesamtkollektivs durchgeführt.

Als Vergleichsgruppe Synovektomiematerial von 572 Patienten, bei denen keine Manipulationen (Operation, intraartikuläre Injektion) am betreffenden Gelenk durchgeführt wurden.

Absolute Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen Synovialzottenformation und frühere Operation des Gelenks (+/-)

Prozentuale Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen Synovialzottenformation und frühere Operation des Gelenks (+/-)

Häufigkeitsverteilung der Erwartungswerte nach den Merkmalen Synovialzottenformation und frühere Operation des Gelenks (+/-), (in Klammern)

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Resynovektomie (+/-), (A)

Sy	09	10	11	12	13	S	A
früh.	6	17	12	7	40	82	
Op.	7,32%	20,73%	14,63%	8,54%	48,78%	100%	12,54%
(+)	(6,02)	(17,55)	(13,54)	(9,40)	(35,48)		
Vergl.	42	123	96	68	243	572	
grp.	7,34%	21,50%	16,78%	11,89%	42,48%	100%	87,46%
(-)	(41,98)	(122,45)	(94,46)	(65,60)	(247,52)		
	48	140	108	75	283	654	100 %

Sy = Synovialzottenformation

S = Summenanteile der Vergleichsfälle, zahlenmäßig

A = Summenanteile der Vergleichsfälle, prozentual

$$\underline{\chi^2 = 1,59}$$

$$\chi^2_{0,05; f:4} = 9,49$$

20 % der synovektomierten Patienten befanden sich im Stadium 1 und 2, 80 % im Stadium 3 und 4 nach Steinbrocker.

Ihre Krankheitsdauer betrug im Durchschnitt 11,29 Jahre. 45,45 % zeigten teilweise, 54,54 % überwiegend das typische morphologische Bild der CP.

Eine früher durchgeführte Synovektomie hat keinen Einfluß auf die Synovialzottenformation, die bei einer Resynovektomie des gleichen Gelenks gefunden wird.

Der Vergleich zwischen der Gruppe der resynovektomierten Patienten mit der der erssynovektomierten erbringt keinen signifikanten Häufigkeitsunterschied. Die Synovialzottenformationen sind bei beiden Gruppen gleich verteilt.

f.) Intra-artikuläre Glucocorticoidinjektionen
- Synovialzottenformation

Intra-artikuläre Glucocorticoid-Injektionen wurden bei 115 Patienten = 14,38 % des Gesamtkollektivs durchgeführt.

Als Vergleichsgruppe Synovektomiematerial von 572 Patienten, bei denen keine Manipulationen (Operation, intra-artikuläre Injektionen) am betreffenden Gelenk durchgeführt wurden.

Absolute Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen Synovialzottenformation und intra-artikuläre Glucocorticoid-Injektionen (+/-)

Prozentuale Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen Synovialzottenformation und intra-artikuläre Glucocorticoid-Injektionen (+/-)

Häufigkeitsverteilung der Erwartungswerte nach den Merkmalen Synovialzottenformation und intra-artikuläre Glucocorticoid-Injektionen (+/-), (in Klammern)

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Glucocorticoid-Injektionen (+/-), (A)

Sy	09	10	11	12	13	S	A
intra-art. Gluc. Injekt (+)	9 7,83% (8,54)	18 15,65% (23,60)	13 11,30% (18,25)	17 14,78% (14,73)	58 50,44% (50,39)	115 100%	16,74%
Vergl. grp. (-)	42 7,34% (42,46)	123 21,50% (117,40)	96 16,78% (90,75)	68 11,89% (70,77)	243 42,48% (250,61)	572 100%	83,26%
	51	141	109	85	301	687	100 %

Sy = Synovialzottenformation

S = Summenanteile der Vergleichsfälle, zahlenmäßig

A = Summenanteile der Vergleichsfälle, prozentual

$$\chi^2 = 5,49$$

$$\chi^2_{0,05; f:4} = 9,49$$

52,8 % der Patienten, die intraartikuläre Corticosteroidinjektionen erhalten haben, befanden sich im Stadium 3 nach Steinbrocker, 6,74 % im Stadium 4, 32,58 % im Stadium 2.

Lokale therapeutische Maßnahmen in Form von intraartikulären Glucocorticoidinjektionen haben keine Auswirkung auf die Bildung bestimmter Synovialzottenformationen.

Der Chi-Quadrat-Test zeigt in Bezug auf die Synovialzottenformationen zwischen steroidbehandelten Patienten und den nur symptomatisch behandelten keinen signifikanten Unterschied.

Häufigkeitsunterschiede beruhen auf Zufall; die Zottenausprägungen sind bei beiden Gruppen gleich verteilt.

g.) Intra-artikuläre Osmiumsäure-Injektionen
- Synovialzottenformation

Intra-artikuläre Osmiumsäureinjektionen wurden bei 31 Patienten durchgeführt. Sie entsprechen 3,07 % des Gesamtkollektivs.

Als Vergleichsgruppe Synovektomiematerial von 572 Patienten, bei denen keine Manipulationen am betreffenden Gelenk (Operationen, intra-artikuläre Injektionen) durchgeführt wurden.

Absolute Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen Synovialzottenformation und intra-artikuläre Osmiumsäureinjektionen (+/-)

Prozentuale Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen Synovialzottenformation und intra-artikuläre Osmiumsäureinjektionen (+/-)

Häufigkeitsverteilung der Erwartungswerte nach den Merkmalen Synovialzottenformation und intra-artikuläre Osmiumsäureinjektionen (+/-), (in Klammern)

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Osmiumsäureinjektionen (+/-), (A)

Sy	09	10	11	12	13	S	A
intra art. Osm. Inj. (+)	2 6,45% (2,27)	9 29,03% (6,81)	3 9,68% (5,11)	6 19,35% (3,82)	11 35,38% (13,10)	31 100%	5,14%
Vergl. grp. (-)	42 7,34% (41,87)	123 21,50% (125,63)	96 16,78% (94,22)	68 11,89% (70,43)	243 42,48% (241,74)	572 100%	94,86%
	44	132	99	74	254	601	100 %

Sy = Synovialzottenformation

S = Summenanteile der Vergleichsfälle, zahlenmäßig

A = Summenanteile der Vergleichsfälle, prozentual

$$\chi^2 = 3,36$$

$$\chi^2_{0,05; f:4} = 9,49$$

Intra-artikuläre Osmiuminjektionen haben keinen Einfluß auf die Bildung bestimmter Synovialzottenformationen.

Häufigkeitsunterschiede zwischen beiden Merkmalen bezüglich ihrer Synovialzottenformationen beruhen auf Zufall.

Statistisch gesicherte Unterschiede sind nicht nachzuweisen, was auch durch die geringen Differenzbeträge zwischen Beobachtungs- und Erwartungswert zum Ausdruck kommt.

h.) Synovialzottenformation - Auftreten von
Lymphocyten und Plasmazellen (Zellinfiltration)

Absolute Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen
Synovialzottenformation und Zellinfiltration

Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Merkmals
Synovialzottenformation für jedes Infiltrations-
stadium

Häufigkeitsverteilung der Erwartungswerte nach den
Merkmalen Synovialzottenformation und Zellinfiltra-
tion (in Klammern)

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Zellinfil-
tration (A)

a.)

$\begin{matrix} \text{Sy} \\ \text{Z} \end{matrix}$	09	10	11	12	13	S	A
0	1 16,67%	1 16,67%	2 33,33%	0 0,00%	2 33,33%	6 100%	0,75%
1	36 23,08%	33 21,15%	37 23,72%	16 10,26%	34 21,79%	156 100%	19,50%
2	21 3,70%	125 22,01%	82 14,44%	75 13,20%	265 46,65%	568 100%	71,00%
3	1 1,43%	8 11,43%	3 4,28%	7 10,00%	51 72,86%	70 100%	8,75%
	59	167	124	98	352	800	100,00%

Sy = Synovialzottenformation

Z = Stadien der Zellinfiltration

S = Summenanteile der Vergleichswerte, zahlenmäßig

A = Summenanteile der Vergleichswerte, prozentual

b.) nach Zusammenfassung der Stadien 0 und 1 zu einer gemeinsamen Gruppe:

$\begin{matrix} Sy \\ Z \end{matrix}$	09	10	11	12	13	S	A
0/1	37 (11,94)	34 (33,81)	39 (25,11)	16 (19,84)	36 (71,28)	162	20,25%
2	21 (41,89)	125 (118,57)	82 (88,04)	75 (69,58)	265 (249,92)	568	71,00%
3	1 (5,16)	8 (14,61)	3 (10,85)	7 (8,58)	51 (30,80)	70	8,75%
	59	167	124	98	352	800	100,00%

Sy = Synovialzottenformation

Z = Zellinfiltration

S = Summenanteile der Vergleichsfälle, zahlenmäßig

A = Summenanteile der Vergleichsfälle, prozentual

$$\chi^2 = 115,78$$

$$\chi^2_{0,01;f:8} = 20,1$$

Fehlende zelluläre Infiltrate wurden in knapp 1 % der Fälle beobachtet.

Vereinzelte spärliche auch perivaskuläre Infiltrate ließen sich in knapp 20 %, diffuse bis herdförmige bei ca. 70 %, dichte bis follikelartige Infiltratherde bei ca. 8 % der Fälle nachweisen.

Die Häufigkeitsverteilung läßt einen direkten Zusammenhang zwischen dem Grad der zellulären Infiltration und der Membranverdickung mit Zottenbildung und Zottenvergrößerung vermuten.

Infolge der zu geringen Zahl an Fällen mit fehlender zellulärer Infiltration kann erst nach Zusammenfassung der Fälle mit Grad 0 und 1 zu einer Gruppe nachgewiesen werden, daß ein direkter statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grad der entzündlichen Zellinfiltration und der Ausbildung von Synovialzotten besteht.

Häufigkeitsverteilung und die hohen Differenzen zwischen Beobachtungs- und Erwartungswerten zeigen, daß bei schmalen Synovialmembranen mit kleinen Synovialzotten lymphoplasmazelluläre Infiltrate noch relativ schwach ausgebildet sind. Mit Verdickung von Synovialmembran und Zotten ist stets eine starke zelluläre Infiltration verbunden.

i.) Synovialzottenformation - Floridität des Prozesses

Absolute Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen Synovialzottenformation und Grad der Floridität des Prozesses

Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Merkmals Synovialzottenformation für jedes Stadium der Floridität

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Stadium der Floridität (A)

Häufigkeitsverteilung der Erwartungswerte nach den Merkmalen Synovialzottenformation und Floridität des Prozesses (in Klammern)

Sy F	09	10	11	12	13	S	A
3 hoch- flo- ride	1 0,68% (10,84)	14 9,52% (30,69)	15 10,20% (22,78)	21 14,29% (18,01)	96 65,31% (64,68)	147 100%	18,375%
2 flo- ride	20 5,17% (28,54)	65 16,79% (80,79)	62 16,02% (59,98)	52 13,44% (47,41)	108 48,58% (170,28)	387 100%	48,375%
1 z.T. nicht flo- ride	29 11,60% (18,44)	85 34,00% (52,19)	47 18,80% (38,75)	24 9,60% (30,63)	65 26,00% (110,00)	250 100%	31,250%
0 ausge- brannt	9 56,25% (1,18)	3 18,75% (3,34)	0 0,00% (2,48)	1 6,25% (1,96)	3 18,75% (7,04)	16 100%	2,000%
	59	167	124	98	352	800	100,0 %

Sy = Synovialzottenformation

F = Grade der Floridität

S = Summenanteile der Vergleichswerte, zahlenmäßig

A = Summenanteile der Vergleichswerte, prozentual

$$\chi^2 = 149,23$$

$$\chi^2_{0,01;f:12} = 26,2$$

Ca. 18 % der Fälle zeigen histologisch das Bild eines hochfloriden Entzündungsprozesses, knapp 50 % das eines floriden, ca. 30 % das eines zur Zeit nicht floriden, 2 % das eines ausgebrannten Entzündungsprozesses.

Die Floridität des entzündlichen Prozesses beeinflusst direkt Bildung und Vergrößerung von Synovialzotten.

Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes läßt sich zwischen beiden Parametern ein direkter statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisen ($P < 1$).

Floride und insbesondere hochfloride Entzündungsprozesse der Synovialis zeigen in bis zu zwei Dritteln der Fälle stark vermehrte und verplumpte Synovialzotten auf einem deutlich verbreiterten stratum synoviale. Die anderen möglichen Zottenformationen treten hingegen zurück.

Entzündungsprozesse, die zur Zeit der Gewebsentnahme nicht floride waren, zeigen eine andere Verteilung. Nur noch in einem Viertel der Fälle ist eine dem floriden Stadium entsprechende Formation vorhanden. Hier dominierten vermehrte kleine Zotten auf schmalen stratum synoviale.

Bei ausgebrannten Entzündungsprozessen wiederum ist der Rückbildungsvorgang noch weiter fortgeschritten. In mehr als der Hälfte der Fälle findet man ein schmales stratum synoviale ohne auffällige Synovialzottenbildung.

j.) Synovialzottenformation - Allgemeine morphologische Charakteristika der CP

Absolute Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen Synovialzottenformation und Ausbildung typischer morphologischer Charakteristika der CP

Prozentuale Randverteilung des Merkmals morphologische Charakteristika (A)

Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Merkmals morphologische Charakteristika zur Ausprägung der Synovialzottenformation

Verteilung der Erwartungswerte der Merkmale Synovialzottenformation und allgemeine morphologische Charakteristika (in Klammern)

a.)

$\begin{matrix} Sy \\ M \end{matrix}$	09	10	11	12	13	S	A
1	54 16,41%	96 29,18%	73 22,19%	35 10,64%	71 21,58%	329 100%	41,12%
2	4 0,89%	70 15,52%	48 10,64%	61 13,53%	268 59,42%	451 100%	56,38%
3	1 5,00%	1 5,00%	3 15,00%	2 10,00%	13 65,00%	20 100%	2,50%
	59	167	124	98	352	800	100,0 %

Sy = Synovialzottenformation

M = Morphologische Charakteristika

S = Summenanteile der Vergleichsfälle, zahlenmäßig

A = Summenanteile der Vergleichsfälle, prozentual

b.) nach Zusammenfassung der Gruppen 2 und 3 zu einer gemeinsamen Gruppe:

Sy	09	10	11	12	13	S	A
1	54 (24,26)	96 (68,68)	73 (50,99)	35 (40,30)	71 (144,76)	329	41,125%
2/3	5 (34,73)	71 (98,32)	51 (73,00)	63 (57,69)	281 (207,24)	471	58,875%
	59	167	124	98	352	800	100,0 %

$$\underline{\chi^2 = 160,67}$$

$$\chi^2_{0,01; f:4} = 13,3$$

Bei 56% der Präparate fanden sich teilweise die typischen Merkmale einer CP, bei 41 % in Überwiegendem Maße, bei 2,5 % waren sämtliche Merkmale vorhanden.

Diese morphologischen Merkmale einer CP zeigen in ihren Ausprägungsgraden einen direkten Zusammenhang mit der Synovialzottenformation.

Da eine statistische Auswertung infolge der selten nachzuweisenden vollständig vorhandenen Charakteristika nicht möglich war, wurde die genannte Gruppe mit der der Überwiegend vorhandenen typischen CP-Kriterien zusammengefaßt.

Danach läßt sich statistisch signifikant nachweisen, daß ein direkter Zusammenhang zwischen dem Grad der Ausbildung der CP-typischen morphologischen Charakteristika und der Formation von Synovialzotten besteht.

Je mehr diese typischen histologischen Merkmale ausgebildet sind, desto seltener sind ein schmales stratum synoviale ohne oder mit kleinen vermehrten Zotten, bzw. desto häufiger liegt ein verbreitertes stratum mit wenigen langen oder zahlreichen plumpen Zotten vor.

k.) Schweregrad der Erkrankung

1. Akute Synovitis

Synovialzottenformation - Schweregrad

Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen Synovialzottenformation und Schweregrad der Synovitis

Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Merkmals Synovialzottenformation zu den Schweregraden der Synovitis

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Schweregrad der Synovitis (A)

Sy G	09	10	11	12	13	S	A
+	3 75,00%	0	1 25,00%	0	0	4 100%	16%
++	2 14,29%	3 21,43%	3 21,43%	1 7,14%	5 35,71%	14 100%	56%
+++	0	0	2 33,33%	3 75,00%	2 28,57%	7 100%	28%
	5	3	6	4	7	25	100%

Sy = Synovialzottenformation

G = Schweregrad der Synovitis

S = Summenanteile der Vergleichswerte, zahlenmäßig

A = Summenanteile der Vergleichswerte, prozentual

Da sich nur in 25 Fällen das histologische Bild einer akuten Synovitis nachweisen ließ, war eine zahlenmäßig ausreichende Zuordnung zu den einzelnen Schweregraden nicht möglich. Eine statistische Auswertung möglicher Zusammenhänge konnte so nicht erbracht werden.

2. Chronische Synovitis

Synovialzottenformation - Schweregrad

Absolute Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen Synovialzottenformation und Schweregrad der Synovitis

Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Merkmals Synovialzottenformation zu den Schweregraden der Synovitis

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Schweregrad der Synovitis (A)

Häufigkeitsverteilung der Erwartungswerte nach den Merkmalen Synovialzottenformation und Schweregrad der Synovitis (in Klammern)

Sy G	09	10	11	12	13	S	A
+	6 15,38% (2,49)	14 35,90% (9,88)	10 25,64% (5,52)	5 12,82% (4,10)	4 10,26% (17,10)	39 100%	8,90%
++	20 9,22% (13,87)	60 27,65% (54,99)	41 18,89% (30,72)	22 10,14% (22,79)	74 34,10% (94,63)	217 100%	49,54%
+++	2 1,10% (11,63)	37 20,33% (46,12)	11 6,04% (25,76)	19 10,44% (19,11)	113 62,05% (79,36)	182 100%	41,56%
	28	111	62	46	191	438	100,0 %

Sy = Synovialzottenformation

G = Schweregrad der Synovitis

S = Summenanteile der Vergleichswerte, zahlenmäßig

A = Summenanteile der Vergleichswerte, prozentual

$$\chi^2 = 64,23$$

$$\chi^2_{0,01; f: 8} = 20,1$$

Die Synovialmembran mit ihren Zottenformationen ist bei der chronischen Synovitis statistisch signifikant mit dem morphologischen Schweregrad der Entzündung korreliert.

Die Entzündung leichten Grades ist geprägt von schmalen Synovialmembranen noch ohne oder mit vermehrten kleinen Zotten.

Bei mäßigem Grad kommt es zu einer Dickenzunahme der Membran neben dem o.a. werden vermehrt lange und dünne und plumpe dicke Zotten sichtbar. Diese prägen bei schwerem Grad das Bild der chronischen Entzündung.

3. Chronisch-rezidivierende Synovitis

Synovialzottenformation - Schweregrad der Synovitis

Absolute Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen Synovialzottenformation und Schweregrad der Synovitis

Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Merkmals Synovialzottenformation zu den Schweregraden der Synovitis

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Schweregrad der Synovitis (A)

$\begin{array}{c} \text{Sy} \\ \text{G} \end{array}$	09	10	11	12	13	S	A
+	1 9,09%	4 36,36%	2 18,18%	2 18,18%	2 18,18%	11 100%	7,59%
++	1 1,89%	4 7,55%	12 22,64%	12 22,64%	24 45,28%	53 100%	36,55%
+++	1 1,23%	2 2,47%	4 4,94%	14 17,28%	60 74,07%	81 100%	55,86%
	3	10	18	28	86	145	100,0 %

Sy = Synovialzottenformation

G = Schweregrad der Synovitis

S = Summenanteile der Vergleichsfälle, zahlenmäßig

A = Summenanteile der Vergleichsfälle, prozentual

Mit zunehmendem Schweregrad einer chronisch-rezidivierenden Synovitis zeigt sich ein Trend zur Verbreiterung des stratum synoviale und seiner Zotten.

Bei leichtem Grad der Entzündung ist die Membran noch schmal und mit vermehrten kleinen Zotten besetzt, bei mäßigem Grad wird sie zunehmend breiter, lange dünne und plumpe Zotten treten auf, bei schwerem Grad wird sie von diesen ganz geprägt.

4. Verschielende Synovitis

Synovialzottenformation - Schweregrad der Synovitis

Absolute Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen
Synovialzottenformation und Schweregrad der Synovitis

Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Merkmals Syno-
vialzottenformation zu den Schweregraden der Synovitis

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Schweregrad
der Synovitis (A)

Sy G	09	10	11	12	13	S	A
+	2 25,00%	2 25,00%	3 37,50%	0	1 12,50%	8 100%	16,67%
++	6 20,69%	9 31,03%	6 20,69%	1 3,45%	7 34,14%	29 100%	60,42%
+++	2 18,18%	1 9,09%	0	3 27,27%	5 45,45%	11 100%	22,91%
	10	12	9	4	13	48	100,0 %

Sy = Synovialzottenformation

G = Schweregrade der Synovitis

S = Summenanteile der Vergleichswerte, zahlenmäßig

A = Summenanteile der Vergleichswerte, prozentual

Mit zunehmendem Schweregrad besteht eine gewisse Tendenz zur Rückbildung der Synovialmembran und ihrer Zotten.

Die geringe Zahl an verschuielenden Synovitiden ermöglicht jedoch keine genauen Aussagen bzw. einen statistischen Nachweis möglicher Zusammenhänge.

5. Chronisch-destruierende Synovitis

Synovialzottenformation - Schweregrad der Synovitis

Absolute Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen Synovialzottenformation und Schweregrad der Synovitis

Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Merkmals Synovialzottenformation zu den Schweregraden der Synovitis

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Schweregrad der Synovitis (A)

Verteilung der Erwartungswerte nach den Merkmalen Synovialzottenformation und Schweregrad der Synovitis (in Klammern)

a.)

Sy G	09	10	11	12	13	S	A
+	7 35,00%	4 20,00%	7 35,00%	1 5,00%	1 5,00%	20 100%	13,89%
++	4 6,78%	15 25,42%	13 22,03%	8 13,56%	19 32,20%	59 100%	40,97%
+++	2 3,08%	12 18,46%	9 13,85%	7 10,77%	35 53,85%	65 100%	45,14%
	13	31	29	16	55	144	100,0 %

Sy = Synovialzottenformation

G = Schweregrade der Synovitis

S = Summenanteile der Vergleichswerte, zahlenmäßig

A = Summenanteile der Vergleichswerte, prozentual

5. b.) nach Zusammenfassung der Schweregrade + und ++
(leicht und mäßige Synovitis) zu einer gemeinsamen Gruppe:

Sy G	09	10	11	12	13	S	A
+ / ++	11 (7,13)	19 (17,01)	20 (15,91)	9 (8,78)	20 (30,17)	79	54,86%
+++	2 (5,87)	12 (13,99)	9 (13,09)	7 (7,22)	35 (24,83)	65	45,14%
	13	31	29	16	55	144	100,0 %

Sy = Synovialzottenformation

G = Grade der Synovitis

S = Summenanteile der Vergleichsfälle, zahlenmäßig

A = Summenanteile der Vergleichsfälle, prozentual

$$\chi^2 = 20,97$$

$$\chi^2_{0,01;f:4} = 13,3$$

Bei einer chronisch-destruierenden Synovitis läßt sich mit zunehmendem Schweregrad der Entzündung ein Trend zur Verdickung des Stratum synoviale und zur Verplumpung der Synovialzotten erkennen.

Nach Gruppenzusammenfassung läßt sich zwischen leichtem bis mittlerem und schwerem morphologischem Grad der Entzündung ein statistisch signifikanter Unterschied feststellen.

Bei leichtem bis mittlerem Schweregrad treten vermehrte verplumpte Zotten auf einem stark verbreiterten stratum synoviale noch im gleich Anteil wie kleine vermehrte Zotten auf schmalem bis verbreitertem stratum auf.

Bei schwerem Entzündungsgrad hingegen dominieren in über der Hälfte der Fälle stark hyperplastische Zotten über die anderen Formationen.

1.) Synovialzottenformation - Typ der Synovitis

Absolute Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen
Synovialzottenformation und Typen der Synovitis

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Typ der
Synovitis (A)

Häufigkeitsverteilung der Erwartungswerte nach den
Merkmalen Synovialzottenformation und Typ der Syno-
vitis (in Klammern)

Sy E	09	10	11	12	13	S	A
1	5 (1,84)	3 (5,22)	6 (3,88)	4 (3,06)	7 (11,00)	25	3,125%
2	28 (32,30)	111 (91,43)	62 (67,89)	46 (53,66)	191 (192,72)	438	54,750%
3	3 (10,69)	10 (30,37)	18 (22,48)	28 (17,76)	86 (63,80)	145	18,125%
4	10 (3,54)	12 (10,02)	9 (7,44)	4 (5,88)	13 (21,12)	48	6,000%
5	13 (10,62)	31 (30,06)	29 (22,32)	16 (17,64)	55 (63,36)	144	18,000%
	59	167	124	98	352	800	100,0 %

Sy = Synovialzottenformation

E = Typen der Synovitis

S = Summenanteile der Vergleichswerte, zahlenmäßig

A = Summenanteile der Vergleichswerte, prozentual

$$\underline{x^2 = 69,09}$$

$$x^2_{0,01; f:12} = 26,2$$

Bei der Überprüfung eines Zusammenhanges zwischen dem Typ der ablaufenden Synovitis und den möglichen Synovialzottenformationen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede.

Im folgenden werden die einzelnen möglichen Entzündungstypen bezüglich der Ausbildung bestimmter Synovialzottenformationen genauer miteinander verglichen.

Synovialzottenformation - Typ der Synovitis

1. Akute Synovitis - Chronische Synovitis

Absolute Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen
Synovialzottenformation und Typ der Synovitis
(akute Synovitis - chronische Synovitis)

Prozentuale Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen
Synovialzottenformation für die Synovitistypen

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Typ der
Synovitis (A)

Eine akute Synovitis lag vor bei 25 Patienten
= 3,125 % des Gesamtkollektivs von 800 Patienten

Eine chronische Synovitis lag vor bei 438 Patienten
= 54,75% des Gesamtkollektivs von 800 Patienten

Sy	09	10	11	12	13	S	A
akute Syno- vitis	5 20,00%	3 12,00%	6 24,00%	4 16,00%	7 28,00%	25 100%	5,40%
chron. Syno- vitis	28 6,39%	111 25,34%	62 14,16%	46 10,50%	191 43,61%	438 100%	94,60%
	33	114	68	50	198	463	100,0 %

Sy = Synovialzottenformation

S = Summenanteile der Vergleichsfälle, zahlenmäßig

A = Summenanteile der Vergleichsfälle, prozentual

Die verschiedenen, möglichen Synovialzottenformationen treten bei der akuten Synovitis in etwa gleicher Häufigkeit auf.

Die geringen Erwartungshäufigkeiten bei den einzelnen Merkmalen machten den Vergleich zwischen akuter und chronischer Synovitis bezüglich ihrer Zottenformationen unmöglich.

Synovialzottenformation - Typ der Synovitis

2. Chronische Synovitis - Chronisch-rezidivierende Synovitis

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Typ der Synovitis (A)

Absolute Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen Synovialzottenformation und Typ der Synovitis (chronische Synovitis - chronisch-rezidivierende Synovitis)

Prozentuale Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen Synovialzottenformation für den Typ der Synovitis (chronische Synovitis - chronisch-rezidivierende Synovitis)

Häufigkeitsverteilung der Erwartungswerte nach den Merkmalen Synovialzottenformation und Typ der Synovitis (chronische Synovitis - chronisch-rezidivierende Synovitis), (in Klammern)

Chronische Synovitis lag vor bei 438 Patienten
= 54,75 % des Gesamtkollektivs von 800 Patienten.

Chronisch-rezidivierende Synovitis lag vor bei 145 Patienten
= 18,125 % des Gesamtkollektivs von 800 Patienten.

Sy	09	10	11	12	13	S	A
chron. Syno- vitis	28 6,39% (23,29)	111 25,34% (91,51)	62 14,16% (60,10)	46 10,50% (55,60)	191 43,61% (225,51)	438 100%	75,13%
chron. rezid. Syno- vitis	3 2,07% (7,71)	10 6,90% (30,09)	18 12,41% (19,90)	28 19,31% (18,40)	86 59,31% (68,89)	145 100%	24,87%
	31	121	80	74	277	583	100,0 %

Sy = Synovialzottenformation
S = Summenanteile der Vergleichsfälle, zahlenmäßig
A = Summenanteile der Vergleichsfälle, prozentual

$$\chi^2 = 37,83$$

$$\chi^2_{0,01; f:4} = 13,3$$

Zwischen der chronischen und der chronisch-rezidivierenden Synovitis bestehen bezüglich ihrer Synovialzottenformationen statistisch signifikante Unterschiede.

Bei der chronischen Synovitis wird in einem Viertel der Fälle ein schmales stratum synoviale mit vermehrten kleinen Zotten gebildet. Lange, dünne und zahlreiche plumpe Zotten auf verdickter Membran sind bei etwa der Hälfte der Fälle entstanden, bei der chronisch-rezidivierenden hingegen in fast 80 %. Schmale Membranen ohne Zotten oder mit Vermehrung kleiner Zotten werden folglich bei der chronisch-rezidivierenden Synovitis nur in etwa 10 % der Fälle gesehen.

Synovialzottenformation - Typ der Synovitis

3. Chronisch-rezidivierende Synovitis

- Verschwielende Synovitis

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Typ der Synovitis (A)

Absolute Häufigkeitsverteilung der Merkmale Synovialzottenformation und Typ der Synovitis (chronisch-rezidivierende Synovitis - verschwielende Synovitis)

Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Merkmals Synovialzottenformation für die beiden Ausprägungsformen der Synovitis

Häufigkeitsverteilung der Erwartungswerte für die Merkmale Synovialzottenformation und Typ der Synovitis (in Klammern)

Eine chronisch-rezidivierende Synovitis lag vor bei
145 Patienten = 18,125 % des Gesamtkollektivs
von 800 Patienten

Eine verschwielende Synovitis lag vor bei
48 Patienten = 6,00 % des Gesamtkollektivs
von 800 Patienten

Sy	09	10	11	12	13	S	A
chron. rezid. Syno- vitis	3 2,07% (9,77)	10 6,90% (16,53)	18 12,41% (15,78)	28 19,31% (24,04)	86 59,31% (74,38)	145 100%	75,13%
ver- schwie- lende Syno- vitis	10 20,83% (3,23)	12 25,00% (5,47)	9 18,75% (5,22)	4 8,34% (7,96)	13 27,08% (24,62)	48 100%	24,87%
	13	22	21	32	99	193	100,0 %

Sy = Synovialzottenformation

S = Summenanteile der Vergleichsfälle, zahlenmäßig

A = Summenanteile der Vergleichsfälle, prozentual

$$\chi^2 = 42,21$$

$$\chi^2_{0,01; f:4} = 13,3$$

Bei der formation von Synovialzotten besteht zwischen der chronisch-rezidivierenden Synovitis und der verschwielenden Synovitis ein statistisch signifikanter Unterschied.

Während bei der chronisch-rezidivierenden Synovitis das morphologische Bild von verbreiterten Synovialmembranen mit langen, dünnen oder plumpen Zotten geprägt ist, wird bei der verschwielenden Synovitis eine deutliche Zunahme schmaler Synovialmembranen mit oder ohne vermehrte kleine Synovialzotten beobachtet.

Synovialzottenformation - Typ der Synovitis

4. Chronisch-rezidivierende Synovitis

- Chronisch-destruierende Synovitis

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Typ der Synovitis (A)

Absolute Häufigkeitsverteilung der Merkmale Synovialzottenformation und Typ der Synovitis (chronisch-rezidivierende Synovitis - chronisch-destruierende Synovitis)

Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Merkmals Synovialzottenformation für die beiden Ausprägungsformen der Synovitis

Häufigkeitsverteilung der Erwartungswerte für die Merkmale Synovialzottenformation und Typ der Synovitis (in Klammern)

Eine chronisch-rezidivierende Synovitis lag vor bei 145 Patienten = 18,125 % des Gesamtkollektivs von 800 Patienten.

Eine chronisch-destruierende Synovitis lag vor bei 144 Patienten = 18,000 % des Gesamtkollektivs von 800 Patienten.

Sy	09	10	11	12	13	S	A
chron. rezid. Synovitis	3 2,07% (8,03)	10 6,90% (20,57)	18 12,41% (23,58)	28 19,31% (22,07)	86 59,31% (70,74)	145 100%	50,17%
chron. destr. Synovitis	13 9,03% (7,97)	31 21,53% (20,43)	29 20,14% (23,41)	16 11,11% (21,92)	55 38,19% (70,26)	144 100%	49,83%
	16	41	47	44	141	289	100,0 %

Sy = Synovialzottenformation

S = Summenanteile der Vergleichsfälle, zahlenmäßig

A = Summenanteile der Vergleichsfälle, prozentual

$$\chi^2 = 29,68$$

$$\chi^2_{0,01; f:4} = 13,3$$

Die chronisch-rezidivierende und die chronisch-destruierende Synovitis zeigen in Bezug auf die Ausbildung von Synovialzotten statistisch signifikante Unterschiede.

Die chronisch-rezidivierende Synovitis ist charakterisiert durch ein stark verbreitertes stratum synoviale mit vermehrten verplumpten oder seltener lang ausgezogenen Zotten; kleine vermehrte Zotten auf schmalen oder verdickten Membranen sind relativ selten.

Die chronisch-destruierende Synovitis zeigt eine gegensätzliche Entwicklung. Vergrößerte und plumpe Zotten sind seltener geworden. In der Hälfte der Fälle ist das stratum schmal bis verbreitert und von einer variablen Anzahl kleiner Zotten besetzt.

Zwischen einer chronisch-destruierenden und einer verschleißenden Synovitis ließ sich statistisch kein Unterschied bezüglich ihrer Synovialzottenformation nachweisen.

Die Merkmale sind in beiden Gruppen gleich verteilt.

Häufigkeitsunterschiede beruhen auf Zufall.

9. Diskussion

Das Synovialgewebe ist mesenchymalen Ursprungs. Es kann nur in wenigen fundamentalen Reaktionen auf eine Vielzahl von belebten und unbelebten Agentien reagieren.

Bereits Nichols und Richardson (110) erkannten 1909, daß eine proliferierte Arthritis nicht nur durch einen ätiologischen Faktor hervorgerufen werden kann.

So ist auch der oberflächliche, sterile, exsudativ-produktive Entzündungsprozeß bei CP unspezifisch (47, 88), da die Membran in Ermangelung qualitativer Entfaltungsmöglichkeiten auf verschiedene Entzündungsursachen in gleicher Weise reagiert. Nur durch quantitative Bestimmung des Ausprägungsgrades einer Gewebsalteration lassen sich über den ablaufenden Prozeß genauere Aussagen machen.

CP-spezifisch sind nur primär nekrotische Vorgänge in der Tiefe des Synovialgewebes (47).

Die morphologischen Kapselveränderungen sind jedoch auch vom jeweiligen Stadium der in Schüben ablaufenden Erkrankung abhängig. Mit Ausnahme von Früherkrankungen können im gleichen Gelenk rezidivierende Entzündung und Fibrosierung nebeneinander vorkommen, was zu einem komplexen Bild führen kann.

Krankheitsdauer, Schweregrad, Prozeßaktivität zur Zeit der Gewebsentnahme, die Zeitspanne zwischen dem letzten Entzündungsschub und der Synovektomie, sowie Art und Dauer einer vorgängigen Therapie beeinflussen das Bild der Erkrankung (47, 147).

Es ergibt sich aus den oben angeführten Punkten, daß auch die Neubildung und Vergrößerung von Synovialzotten nicht pathognomonisch für die CP sind, sie beschreiben aber die synoviale Aktivität (133).

Als charakteristische oder typische histologische Veränderung der Synovialmembran (135) und Kriterium für eine wahrscheinliche CP (3), fand die verschiedengradige Formation von Synovialzotten Eingang in die histologische Diagnostik.

Palmer (116) erachtet den Zottenaspekt als kennzeichnend für die CP, er kann mit anderen histologischen Veränderungen korreliert werden.

a.) Juvenile CP - CP des Erwachsenen

Die bei der juvenilen CP vorkommenden Veränderungen der Gelenke, sind nach Ansell und Bywaters (2) denen beim Erwachsenentyp nachweisbaren sehr ähnlich oder laufen unter dem Bild einer milden Synovitis ab.

Die starke fibrinöse Exsudatdurchtränkung und das vermehrte Auftreten von neutrophilen Granulocyten weisen auf ein langes, akut entzündliches Stadium hin. Es kommt zur Deckzellproliferation und zur zum Teil polypösen Zottenverdickung, durch Hyperplasie der gelenkauskleidenden Zellen zur Zottenneubildung. Fibrosierende Vorgänge wurden nicht beobachtet.

Zwischen den beiden Krankheitsbildern bestehen keine qualitativen Unterschiede, sie variieren nur in Dauer und Stärke des exsudativen Stadiums (15, 114, 115, 86).

Nach Untersuchungen von Fassbender wird hingegen der ablaufende entzündliche Prozeß bei juveniler CP als diskreter beschrieben, wobei die Proliferation ortsständiger und mobiler Bindegewebszellen, schwächer als beim Erwachsenentyp ausgeprägt sind (47).

Das untersuchte Material kann diesen Befund Fassbenders und Ansells bestätigen. Es fanden sich in signifikant niedrigem Maße hyperplastische, plumpe Synovialzotten auf stark verdickten Synovialmembranen. Häufig sind noch schmale Synovialmembranen ohne auffällige Synovialzottenneubildung neben Präparaten mit vermehrten kleinen Zotten nachzuweisen.

b.) Krankheitsdauer

Das morphologische Bild der CP-Synovitis wird von der Krankheitsdauer beeinflusst.

Im Untersuchungsmaterial zeigte sich nach Gruppenzusammenfassung ein statistisch auffälliger Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und Formation der Synovialzotten. Bei einer Krankheitsdauer von unter 2 Jahren konnten zwar schon relativ häufig eine Membranverbreiterung, jedoch noch relativ selten plumpe, vergrößerte Zotten gefunden werden.

Lag der Krankheitsbeginn noch länger zurück, wurde die typische komplexe Zottenverteilung gesehen. In fast der Hälfte der Fälle dominieren plumpe vergrößerte Zotten über die anderen Formationen der Synovialmembran.

Der Versuch einer weiteren Aufschlüsselung der Krankheitsdauer führte zu keinen signifikanten Häufigkeitsunterschieden. Damit werden Untersuchungen anderer Autoren unterstützt, die bereits nach einer Krankheitsdauer von einigen Tagen bis Monaten polypöse Membranveränderungen sahen, die für einen länger bestehenden Krankheitsprozeß charakteristisch sind (32, 129, 87, 69). Daneben müssen der bei der oft schleichend beginnenden Krankheit notwendigerweise nicht exakt festzulegende Erkrankungsbeginn, der nicht gleichförmig ablaufende Krankheitsprozeß berücksichtigt werden.

Krankheitsaktivität, Schweregrad, die Zahl der Krankheits-schübe bzw. Rezidive und Remissionen und nicht zuletzt therapeutische Maßnahmen, haben bei jedem Patienten in variabler Weise Einfluß auf den Krankheitsverlauf genommen und prägen so das individuelle Bild der synovialen Strukturen. Vermehrte Zahlen von veränderten Zotten sind deshalb vor und im Beginn einer Behandlung und in frühen Stadien besonders deutlich (37, 139).

c.) Steinbrocker Stadien

Nach Steinbrocker (137) kann der Krankheitsprozeß bei CP in vier gleitend ineinander übergehende Stadien unterteilt werden. Sie beschreiben den klinischen Schweregrad, ihnen entsprechen meist pathologisch-anatomische Äquivalente (9).

Neben einer Beurteilung der Gelenkfunktionsfähigkeit erfolgt die Einteilung vorwiegend nach röntgenologischen Kriterien, die jedoch nach Aussagen von Gschwand (65) völlig unzuverlässig sind. So stehen klinisch-röntgenologische und intraoperativ gestellte Stadieneinteilung oft nicht miteinander im Einklang (8, 130).

Es wurden Vermutungen angestellt, daß die Größe der Synovialzotten, d.h. plumpe dicke oder lange dünne Villi mit der Stärke der Gelenkschädigung und einem schweren klinischen Verlauf einhergeht (81). In frühen Stadien konnten zwischen dem histologischen Bild der CP-Synovitis und dem Stadium bzw. der Gelenkschädigung keine Beziehungen hergestellt werden (74, 32, 94, 69).

Bei grobem Vergleich zwischen klinischer und histologischer Aktivität, u.a. auch unter Berücksichtigung "aktiver" plumper, vergrößerter Zottenformationen, wurde ein direkter statistisch signifikanter Zusammenhang erbracht (143).

Makroskopisch festgestellte synoviale Veränderungen, u.a. die Zottenbildung, konnten von Schwägerl et al. (130) nicht mit röntgenologisch erkannten in Zusammenhang gebracht werden. In Ergänzung dieser Befunde konnten auch bei den eigenen untersuchten Fällen keine Zusammenhänge nachgewiesen werden.

Die histologisch bestimmte Synovialzottenformation ist nicht an bestimmte klinische Stadien gebunden.

d.) Immunologischer Status

Im Gegensatz zu den primär-nekrotisierenden Prozessen setzt die einfache CP-Synovitis nicht den Nachweis von Rheumafaktoren voraus (47). In frühen Stadien sind die selten zu bestimmen, im allgemeinen lassen sie sich erst ein Jahr nach Krankheitsbeginn nachweisen (128, 47, 56).

Nach Untersuchungen von Geiler (58) und Aufdermaur (3) sind seropositive und seronegative Präparate nicht voneinander zu unterscheiden.

Ripault (123) fand jedoch die von der American Rheumatism Association festgelegten charakteristischen histologischen Kriterien der CP (s.S.8) in einer feingeweblichen Untersuchung bei seropositiven Patienten in 72 %, bei seronegativen nur in 47 % der Fälle.

Der Krankheitsverlauf ist im ganzen gesehen bei seropositiven Patienten ungünstiger und aktiver (3).

Die längere Krankheitsdauer, die häufigere Ansammlung von zellulären Infiltrationen in den vergrößerten Zotten und der aktivere, aggressivere Krankheitsverlauf der seropositiven Gruppe sind vermutlich für den signifikanten Unterschied zur seronegativen, mit quantitativ und qualitativ schwächer ausgeprägten Synovialzottenformationen, verantwortlich zu machen.

e.) Resynovektomie

Die operative Entfernung der Synovialmembran hat eine funktionelle Transformation der restlichen Bindegewebszellen mit Ausbildung einer neuen flachen Deckzellschicht zur Folge.

Im Verlauf von Monaten bildet sich ein neues Stroma, Zotten werden nicht ausgebildet (47, 41, 42). Je nach Grad von Sklerosierung und Gefäßversorgung kann damit das Gelenk zumindest temporär aus dem Krankheitsgeschehen ausgeschaltet werden.

Auf dem Boden eines neugebildeten, nur schwach fibrosierten, lockeren und gefäßreichen Synovialgewebes kann es, je nach Aktivität der Krankheit und Radikalität der ersten Synovektomie, nach Monaten bis Jahren zu einer Rezidivsynovitis kommen (21, 121).

Ihr Auftreten nimmt mit dem Abstand von der Erstoperation zu (105, 47, 82, 66, 147, 103).

Die Häufigkeit liegt je nach Alter des Patienten zwischen 5 und 25 % (37, 21, 118, 38, 126).

Monoartikulärer Befall und Frühsynovektomie sind Garantien einer erfolgreichen Operation (147, 53, 8, 121, 4, 65, 105, 118, 91).

Die Palliativsynovektomie späterer Stadien kann maximal die Arthritis in eine Arthrose verwandeln (82, 147).

Das histologische Bild der Rezidivsynovitis, das u.a. auch von typischen zum Teil plumpen Synovialzotten gekennzeichnet ist (62), ist kaum oder gar nicht von der genuinen (exsudativ-produktiven) zu unterscheiden (47, 121, 21).

Nach Mikkelsen (102) sind die Zotten jedoch quantitativ vermindert und geringer vaskularisiert.

Eigene Untersuchungen können in Bestätigung der zitierten Befunde keinen signifikanten Unterschied zwischen Erst- und Zweitsynovektomie bezüglich der Synovialmembran und ihrer Zottenbildungen zeigen.

f.) Intra-artikuläre Steroid-Injektionen

Eine intra-artikuläre Steroidtherapie führt zur schnell-einsetzenden, vorübergehenden, symptomatischen Unterdrückung des synovialen Entzündungsprozesses (97, 77). Dabei wird besonders die exsudative Phase gehemmt, die proliferative Phase in geringerem Maße beeinflusst (20).

Der Spiegel lysosomaler Enzyme sinkt in der Synovia, der Bindegewebstoffwechsel in den hyperplastischen Zotten wird reduziert. Diese Vorgänge führen zur Verminderung der aktuellen Aktivität, dies erklärt die nur kurzfristige klinische Besserung und das baldige in 85 - 90 % eintretende Rezidiv (107, 67).

Das morphologische Bild nach häufiger Applikation wird durch zum Teil hyalinisierte oder verkalkte, hyperplastische Zotten gekennzeichnet. Deckzellen fehlen oft, das stratum synoviale wird in ein lipophages Granulationsgewebe umgewandelt (47).

Arthroskopisch wurden nekrotische und lange undurchsichtige Zotten beobachtet (142). Lymphoplasmazelluläre Infiltrate werden reduziert, es besteht eine Tendenz zur Fibrosierung der Synovialis.

Nach Ansicht von Jesserer (82) und Hench (73) ist es allerdings fraglich, ob die Steroidmedikation das histologische Bild der Arthritis überhaupt beeinflusst. Diese Aussage kann durch den Nachweis einer gleichartigen Synovialzottenverteilung bei intra-artikulär Steroidbehandelten und nicht behandelten Patientengruppen unterstützt werden.

Die fehlenden Angaben über den Zeitpunkt und die Häufigkeit der intra-artikulären Steroidapplikation muß man einschränkend berücksichtigen.

Kurze Wirksamkeit und die heute allgemein praktizierte nur kurze lokale Stoßtherapie im akuten Schub lassen jedoch länger zurückliegende Injektionen vermuten.

9.) Osmiumsäureinjektionen

Wert und Ergebnisse der intra-artikulär injizierten Osmiumsäure sind nicht unumstritten (105, 128). Da eine vorausgehende Applikation von Osmiumsäure eine spätere Synovektomie, die bei 15 - 37 % notwendig wird, nicht ausschließt, sie aber unnötig machen kann, wird sie - besonders in den skandinavischen Ländern - relativ häufig durchgeführt (95, 31, 78, 90, 26).

Größte Erfolge sind zu erzielen, wenn die Krankheitsaktivität noch nicht generalisiert, die Krankheitsdauer kurz und radiologische Veränderungen noch nicht vorhanden sind (12, 90).

Die Osmiuminjektion führt zur oberflächlichen Koagulationsnekrose des chronisch entzündeten Synovialgewebes. Darauf folgt eine starke Entzündungsreaktion mit histiocytärer Phagocytose - wobei die aufgenommenen Os-Partikel sich noch lange in tieferen Synovialsschichten nachweisen lassen - und eine starke fibroblastäre Aktivität des Stromas (89, 25, 112).

Nach Amini et al. (1) und Delbarre et al. (36) nehmen Farbe und Größe der Synovialzotten ab. Endresultat ist ein zellreiches Fremdkörpergranulationsgewebe, das nach Wochen und Monaten in eine dicke, derbe reaktionslose Fibrose mit wenigen entzündlichen Infiltraten übergeht (47, 98). Es wurden auch fast normale Membranen beschrieben (113).

Da die eigenen untersuchten Patienten eine relativ lange Krankheitsdauer und größtenteils weit fortgeschrittene Gelenkveränderungen zeigten, ferner 65 % der untersuchten Präparate in "überwiegendem Maße" die morphologischen Charakteristika der CP darboten - was wohl auf ein Rezidiv schließen läßt - läßt sich die gleiche Verteilung zwischen der Vergleichsgruppe und den osmiumbehandelten Patienten bezüglich der Synovialzottenformation erklären.

h.) Zellinfiltration

Starke Ansammlungen von Lymphozyten und Plasmazellen treten bei der CP häufig und in verschiedenen Erscheinungsbildern auf. Große diagnostische Bedeutung sind ihnen jedoch nicht beizumessen, da sie auch bei anderen Arthritiden gefunden werden können; sie sind also weniger charakteristisch (147). Ihr Auftreten ist in besonderem Maße an das Abklingen eines akuten exsudativen Schubes - d.h. in der Remissionsphase bei geringer Prozeßaktivität - gebunden (47).

Es wurden inverse Beziehungen zwischen Gelenkschädigung oder Synovialzellproliferation und lymphoplasmazellulärer Infiltration hergestellt (109, 106).

Zotten sind bevorzugter Sitz von Lymphocytenansammlungen (47). Ihr Einwandern in vorgebildete kleine Zotten hat eine graduelle Vergrößerung zur Folge. Im ausgeprägtesten Fall sind sie plump und Sitz follikulärer Zellansammlungen (55, 111).

Nach Boeni (128) führt die zelluläre Infiltration zur Proliferation von synovialen Fibroblasten und Blutgefäßen mit folgender Verdickung von Kapsel und Synovialzotten. In frühen Krankheitsstadien fehlt die Follikelbildung noch, sie findet sich, mit der Vergrößerung der Synovialzotten einhergehend, erst nach einigen Krankheitsmonaten (87, 129, 28, 69).

Zwischen der arthroskopisch beobachteten Zottenformation und der histologisch beobachteten infiltrativen Intensität konnten von Yates-Scott (150) direkte signifikante Korrelationen hergestellt werden. Henderson (74) konnte diese Befunde bei alleiniger histologischer Untersuchung nicht unterstützen. Mit Hilfe des eigenen untersuchten Materials konnte nach Gruppenzusammenfassung hingegen statistisch signifikant untermauert werden, daß bei der histologischen Untersuchung eine direkte Beziehung zwischen dem Grad der lymphocytären Infiltration und der Stärke der Aus-

1.) Floridität des Prozesses (Prozeßaktivität)

Dem stadienhaften Ablauf der Krankheit entsprechend, ist die Prozeßaktivität der Entzündung variabel. Das floride Stadium der CP-Synovitis ist unter anderem durch die Proliferation der Deckzellen - im Extrem zylinderförmige Transformation - und des Stromas - bis zur mesenchymoiden Transformation - mit konsekutiver plumper, zottiger Verdickung der Synovialis gekennzeichnet (51, 151, 47).

Floride und besonders hochfloride Prozesse waren deshalb auch in den durchgeführten Untersuchungen in der Hälfte bzw. zwei Dritteln der Fälle durch stark verdichtete Zotten charakterisiert. Bei nachlassender Aktivität verblühen die bindegewebigen Elemente unter Persistenz lymphoplasma-zellulärer Infiltrate (42, 56). Die zum Zeitpunkt der Gewebsentnahme nicht floriden Prozesse sind so signifikant häufiger durch schmale rückgebildete Membranen mit und seltener ohne vermehrte kleine Villi gekennzeichnet.

Eine zottige Hyperplasie, wie sie von Huth (79) und Wessinghage (145) beschrieben wurde, war nur noch in einem Viertel der Fälle vorhanden.

Bei Abheilung bzw. Ausbrennen des Entzündungsprozesses ist infolge fibröser Narbenbildung die Membran in über 50 % der Fälle schmal, ohne auffällige Synovialzotten.

Die Befunde bestätigen eine sich ausbildende allmähliche Atrophie der Synovialis; plumpe, glatte Zotten, wie sie Fassbender (47), Jayson (81) und Wessinghage (145) beschrieben haben, wurden nur noch in einem Fünftel der Fälle beobachtet.

Eine Persistenz einmal ausgebildeter Zotten, wie sie Fassbender beschreibt (47), konnte nicht nachgewiesen werden.

J.) Morphologische Merkmale der CP

Der Entzündungsprozeß im Bereich der Synovialis kann nach Fassbender (47) morphologisch mit Hilfe von fünf qualitativen Kriterien, die wiederum selbst abstufbar sind, eingeordnet werden.

Fibrinexsudation im Gelenkspalt, Verhalten von Submesothel und Mesothelzellen, zelluläre Infiltration sind, mit Ausnahme der nekrotisierenden Prozesse, Parameter der synovialen Entzündung.

Mit Hilfe der Häufigkeitsverteilung zeigt sich, daß mit Zunahme des Ausprägungsgrades der morphologischen Merkmale auch eine Zunahme von Zahl und Größe der Synovialzotten auf verdickten Synovialmembranen eintritt.

Dies läßt sich statistisch signifikant nach Gruppenzusammenfassung, die mangels Fallzahl an nekrotisierenden Prozessen nötig wurde, nachweisen.

k.) Schweregrad der Erkrankung

Der Ablauf der Synovitis im Rahmen einer CP entspricht dem einer konventionellen Entzündung. Sie ist durch Fibrinexsudation, Zellproliferation und Narbenbildung gekennzeichnet.

Der Verlauf der Entzündung läßt vier jeweils dominierende Phasen unterscheiden.

Je nach Ausprägung der typischen histologischen Merkmale der einzelnen Phasen, lassen sich Schweregrade bilden, die die Stärke des Prozesses beschreiben. Es wurde untersucht, ob diese auch ihren Niederschlag im äußeren Aspekt der Synovialmembran finden.

Die akute Synovitis, charakterisiert durch Exsudation neutrophiler Granulozyten, Erythrozytenextravasation, Ödem, Fibrinablagerung, wird nur selten als flüchtiges Anfangsstadium gesehen. Bei der Mehrzahl der Fälle liegt nach Beobachtung von Yates-Scott (150) die Krankheitsdauer unter einem halben Jahr. Die geringe Fallzahl im eigenen Patientengut und die Kenntnis, daß sich bei kurzer Krankheitsdauer oder beim Rezidiv sämtliche Übergänge von einer fast normalen Synovialmembran bis zu stark infiltrierten Zotten sichtbar sind (129, 87), standen einer Auswertung entgegen.

Der Schweregrad der chronischen Entzündung wird durch die Merkmale zweiter und dritter Ordnung, die wiederum qualitativen und quantitativen Wandlungen unterworfen sind, nach Fassbender (47, 147) charakterisiert.

Da der Grad der Proliferation bzw. Infiltration für die Verbreiterung der Membran mit ihren papillären Erhebungen im wesentlichen verantwortlich ist, ließ sich auch ein direkter, statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen beiden Parametern herstellen.

Noch deutlicher wird dieser Befund bei der chronisch-rezidivierenden Synovitis, wo zahlreiche exsudative Schübe den Proliferationsreiz von Stroma und Deckzellen und immunpathologische Vorgänge die Infiltrationstendenz noch stark erhöht haben.

Nach längerer Krankheitsdauer kommt es mit Verschwinden des den entzündlichen-proliferativen Prozeß auslösenden Reizes zu einer verschleienden Synovitis. Im Rahmen dieses reparativen Prozesses wird die Deckzellschicht glatt, es kommt zu Gefäßneubildungen und zur Fibrosierung der verdickten Synovialis und ihrer Zottenformationen. Wessinghage (145) sah eine Zunahme von falten- und Strangbildungen.

Unter Schrumpfung bildet sich im Endzustand ein derbes Narbengewebe. Die eigenen Untersuchungen bestätigen zwar eine solche Membranversmälnerung bzw. Zottenverkleinerung oder Versmälnerung, die zu geringer Fallzahl ermöglichte jedoch keine genaueren Aussagen.

Die chronisch-destruierende Synovitis wird neben den früher genannten Entzündungskriterien durch erst in das stratum synoviale eingesprengte, dann später eingebaute Knorpel- und Knochenfragmente charakterisiert. Sie sind die Relikte eines destruktiven knorpel- und knochenzerstörenden Prozesses (47). Die Voraussetzung dafür sind schleichende Progredienz bzw. kontinuierlich ablaufende Schübe, die über wiederholtes Aufflammen der Proliferation zu einer Zunahme der Destruktionen führen.

Das Material zeigt, daß der Schweregrad bzw. die Stärke des Prozesses in direktem Zusammenhang mit dem Grad der papillären Hyperplasie der Synovitis steht.

Nach Gruppenzusammenfassung zeigt sich ein direkter signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Parametern. Untersuchungen von Jayson (81), die einen Zusammenhang zwischen Gelenkdestruktion, schwerem klinischem Verlauf und "aktiver" plumper Zottenbildung herstellten, werden damit unterstützt.

1.) Typ der Synovitis

Das morphologische Bild der Entzündung variiert mit der einzelnen, gerade ablaufenden Entzündungsphase. Es wurde überprüft, ob Synovialzottenformationen und die sie tragenden Synovialmembranen vom Typ der Synovitis beeinflusst werden.

Ein Häufigkeitsvergleich zwischen akuter und chronische Synovitis bezüglich der Synovialzottenformation führte infolge zu niedriger Fallzahl zu keinem aussagekräftigen Ergebnis. Es zeigte sich eine annähernd gleiche Verteilung innerhalb der Gruppe "akute Synovitis". Dies entspricht anderen Angaben, die auf fast normalen bis stark hyperplastischen Membranen eine Vielzahl von Zottenformationen sahen (87, 129).

Der Vergleich der chronischen mit der chronisch-rezidivierenden Synovitis bezüglich des Zotten- bzw. Membranaspekts, erbrachte signifikante Verteilungsunterschiede. Dem starken proliferativen Reiz der Noxe und dem trophischen Reiz der wiederholten exsudativen Schübe entsprechend, war das morphologische Bild der chronisch-rezidivierenden Synovitis in wesentlich stärkerem Maße von verdichteten Membranen mit wenigen, hyperplastischen, langen oder zahlreichen, plumpen, dicken Zotten geprägt. Vermehrte Zahlen kleiner Villi waren wesentlich seltener als bei chronischen Synovitiden.

Die Zottenformation der chronisch-rezidivierenden Synovitis unterscheidet sich in signifikantem Maße von der destruirenden. Die akute Prozeßaktivität der floriden chronisch-rezidivierenden Entzündung erklärt die überschießende Proliferationstendenz, die sich in verdichteten Synovialmembranen und Bildung von zottigen Synovialismassen manifestiert.

Chronisch-destruierende Prozesse hingegen weisen diese oft nicht mehr in gleichem Maße auf. Verwachsungsvorgänge, nachlassende Aktivität und fortschreitende fibrosierende Vorgänge führen zur allmählichen Abnahme der Zottengröße. Die Breite der Membran nimmt ab, kleinere Zotten treten wieder vermehrt hervor.

Der Vergleich der chronisch-destruierenden mit der verschwielenden Synovitis erbrachte bezüglich des Zotten- und Membranaspekts keine statistisch signifikanten Unterschiede. Beide Typen sind durch eine allmähliche Verschmälerung der Membran und ihrer zottigen Vegetationen gekennzeichnet.

Bei der verschwielenden Synovitis ist, der nachlassenden Prozeßaktivität entsprechend, dieser Vorgang etwas weiter fortgeschritten. Schmale Membranen ohne wesentlichen Zottenbesatz treten häufiger als erwartet auf.

10. Zusammenfassung

1. Die vorgelegten Untersuchungen basieren auf der histologischen Auswertung von Synovektomiematerial von 800 Patienten mit klinisch gesicherter CP.
2. Es wurde untersucht, ob zwischen der mikroskopisch klassifizierten Synovialzottenformation des Gewebsmaterials und histologischen bzw. klinischen Befunden, Zusammenhänge festzustellen sind.
3. Die Altersstruktur und Geschlechtsverteilung des Krankenguts entspricht den krankheitsspezifischen Charakteristika.
4. Die juvenile CP unterscheidet sich von der CP des Erwachsenen in statistisch signifikantem Maße durch an Zahl und Größe geringere Ausbildung von Synovialzotten.
5. Eine Krankheitsdauer unter zwei Jahren führt in statistisch auffälligem Maße zu einer an Zahl und Größe geringeren Synovialzottenbildung. Weitergehende genauere Aufschlüsselungen der Krankheitsdauer zeigten bezüglich ihrer Synovialzottenformationen keine signifikanten Unterschiede.
6. Die klinischen Schweregrade nach Steinbrocker sind nicht mit bestimmten Synovialzottenformationen korreliert.
7. Der Nachweis von Rheumafaktoren führt zu einer statistischen signifikanten Vergrößerung und Vermehrung von Synovialzotten.

8. Im eigenen Untersuchungsgut konnten keine Unterschiede in der histologisch klassifizierten Synovialzottenformation zwischen Erst- und Resynovektomie gefunden werden.
9. Beim Vergleich einer intra-artikulär steroidbehandelten Gruppe mit einer unbehandelten, ergaben sich hinsichtlich der Synovialzottenformation keine statistisch signifikanten Unterschiede.
10. Der Vergleich einer mit Osmiumsäure behandelten Gruppe mit einer unbehandelten, ergab hinsichtlich der Synovialzottenformation keine statistisch signifikanten Unterschiede.
11. Der Grad der entzündlichen Zellinfiltration steht in direktem, statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Verbreiterung synovialer Membranen einschließlich Zottenbildung und deren Vergrößerung.
12. Der Grad der Floridität eines entzündlichen Prozesses steht in direktem statistisch signifikantem Zusammenhang zur Verbreiterung des stratum synoviale und seiner zottigen Vegetationen.
13. Die Zahl und Größe von Synovialzotten ist direkt und statistisch signifikant mit dem Grad der Ausbildung der CP-spezifischen morphologischen Charakteristika korreliert.
14. Der Schweregrad der chronischen und der chronisch-destruierenden Synovitis ist direkt und statistisch signifikant mit der Zahl und Größe der Synovialzottenformation korreliert.

15. Die möglichen Typen der ablaufenden Synovitiden zeigen zueinander statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich ihrer Synovialzottenbildung.

Die chronisch-rezidivierende Synovitis zeigt gegenüber der chronischen statistisch signifikant an Zahl und Größe stark vermehrte Synovialzotten.

Die verschwielende Synovitis zeigt gegenüber der chronisch-rezidivierenden statistisch signifikant eine Verschmälerung der Synovialmembran und kleinere Synovialzotten.

Die chronisch-destruierende Synovitis zeigt im Gegensatz zur chronisch-rezidivierenden in statistisch signifikantem Maße eine Verschmälerung des stratum synoviale und eine Verkleinerung seiner zottigen Vegetationen.

Zwischen chronisch-destruierender und verschwielender Synovitis ließen sich keine Unterschiede bezüglich der Synovialzottenformation nachweisen.

C. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Amini, D. The use of intra-articular osmic
Daziano, L. acid to produce chemical synovec-
 tomy in rabbits.
Clin. orthop. 79, 164 - (1971)
2. Ansell, B. M. Juvenile chronic polyarthritits or
Bywaters, E.G.L. Still's diseases.
 S. 323- in: Copeman, W.S.C.
 Textbook of the rheumatic diseases,
 4th edition, Livingstone, London 1969.
3. Aufdermaur, M. Die Synovialis bei der progredient
 chronischen Polyarthritits.
Dtsch. med. Wschr. 97, 448- (1972)
4. Barbier, M. Die Synovektomie in der Behandlung
 der PcP.
Z. Rheumaforsch. 32, 89- (1973)
5. Barland, P. Electron microscopy of the human
Novikoff, A.B. synovial membrane.
Hamerman, D. J. Cell Biol., 14, 207- (1962)
6. Barland, P. Fine structure and cytochemistry of
Novikoff, A.B. the rheumatoid synovial membrane,
Hamerman, D. with special reference to lysosomes.
Amer. J. Path., 44, 853- (1964)
7. Baumecker, H. Veränderungen der Gelenkkapsel und
 ihre Beziehung zu den Ergüssen des
 Kniegelenks.
Arch. Klin. Chir. 170, 511- (1932)

8. Behnke, H. Spätsynovektomien an Kniegelenken.
Holland, C. Z. Rheumaforsch. 32, 401- (1973)

9. Beneke, G. Pathologische Anatomie der rheuma-
toiden Arthritis.
Therapiewoche 10, 709- (1971)

10. Beneke, G. Die Entstehung der Synovialzell-
Paulini, K. nekrose bei rheumatoider Arthritis.
Mohr, W. Z. Rheumaforsch. 32, 416- (1973)
Mohing, W.

11. Bennet, G.A. Changes in the knee joint at various
Waine, H. ages. The Commonwealth Fund, New York
1942, 55-

12. Bergmann, P. Die chemische Synovektomie mit Os-
Dürschmid, V. miumsäure bei der Rheumatoid-Arthritis
Becker, S. Gesundh.-wes. 26,1, 600- (1971)

13. Bierther, M. Die Synovialis bei chronischer Poly-
Streit, W. arthritis.
Dtsch. med. Wschr. 97, 453- (1972)

14. Bierther, M. Elektronenmikroskopische Untersuchung
Schlüter, W. an der Kniegelenkssynovialis bei chro-
nischer Polyarthritis.
Z. Rheumaforsch. 30, 330- (1971)

15. Bierther, M. Elektronenmikroskopische Untersuchung
Schäfer, U. des Synovialgewebes bei der juvenilen
rheumatoiden Arthritis.
Z. Rheumaforsch. 33, 43- (1974)

16. Bierther, M. Electron microscopic investigations
on the synovium on the knee joint
in rheumatoid arthritis.
Arzneimittel-Forsch. 24, 569- (1974)
17. Bierther, M. Elektronenmikroskopische Untersu-
Wagner, R. chungen des Pannus bei chronischer
Polyarthritis.
Z. Rheumatol. 33, 32- (1974)
18. Bierther, M. Zur Zytologie der Synovitis im Knie-
gelenk.
- Die chronische Polyarthritis -
Therapiewoche 36, 3052- (1973)
19. Bierther, M. Zur Frage der Infiltrate in der
Wagner, R. Synovialis bei chronischer Poly-
arthritis.
Z. Rheumaforsch. 32, 441- (1973)
20. Binzus, G. Aktuelle Steroidprobleme.
Mathies, H. Z. Rheumatol. 31, 289- (1972)
21. Brown, P.W. Early recurrence of rheumatoid
synovium after early synovectomy
in the hand and wrist.
in: Hijmans, W.
Early synovectomy in rheumatoid ar-
thritis. Proceedings of the sympo-
sium on early synovectomy in rheuma-
toid arthritis.
Amsterdam 12.-15.4.1967,
Amsterdam 1969.

22. Castor, C.W. The microscopic structure of normal human synovial tissue.
Arthr. and Rheum. 3, 140- (1960)
23. Chlud, K. Die medikamentöse Behandlung der rheumatoiden Arthritis.
Therapiewoche 10, 762- (1971)
24. Clauss, G.
Ebner, H. Grundlagen der Statistik für Psychologen, Pädagogen und Soziologen.
Verlag: Harri Deutsch, Frankfurt 1972
25. Collan, Y. Deposition of osmium in rheumatoid synovial tissue after intra-articular injection of osmic acid.
Scand. J. Rheumatology 1, 27- (1972)
26. Collins, D.H. The pathology of articular spinal diseases. in: Copeman, W.S.C.
Textbook of the rheumatic diseases.
Edward Arnold, London 1949, S. 169-
27. Collins, D.H. The range of pathologic reactions which can be displayed by human synovial tissue. A contribution of the study of specific lesions.
in: Slocumb, Ch.C. Rheumatic Diseases
Saunders Philadelphia-London 1952, S. 317-
28. Cooper, N.S. Pathology of rheumatoid arthritis.
Med. Clin. Amer. 52, No.3,
607- (1968)

29. Copeman, W.S.C. Textbook of the rheumatic diseases.
4th edition, Biology of joints.
Livingstone, London 1969, S. 56-
30. Coulter, W.H. The characteristics of human synovial
tissue, as seen with the electron
microscope.
Arthr. and Rheum. 5, 70- (1962)
31. Crasselt, C. Ergebnisse einer rheumachirurgischen
Studie unter Berücksichtigung des
Gelenkbefundes.
Z. ärztl. Fortbil. 68, (4) 188- (1974)
32. Curtiss, P.H. Changes produced in the synovial
membrane and synovial fluid by
disease.
J. Bone J. Surg. 46-A, No.4, 873- (1964)
33. Davies, D.V. Synovial membrane and synovial fluid
of joints.
Lancet, 251, 815- (1946)
34. Davies, D.V. The structure and the functions of
the synovial membrane.
Brit. med. J. 1,1, 92- (1950)
35. Davies, D.V. The fine structure of normal and
Palfrey, A.J. rheumatoid synovial membrane.
in: Modern trends in rheumatology.
Bd. 2, S. 1-21, London 1971

36. Delbarre, F.
Menkes, F. G. Non-surgical synovectomy in rheumatoid arthritis.
in: Selected therapeutic problems in rheumatoid arthritis. Advances of clinical pharmacology. 6, 134-139
Urban und Schwarzenberg, München 197
37. Delbarre, F.
Basset, F.
Guiraudon, C. La biopsie synoviale du genou.
Rev. Praticien, (Paris) 16,
3193- (1966)
38. Drubbs, P.A. Synovectomy of the knee in rheumatoid arthritis and allied conditions.
Scand. J. Rheumatol, 1, 49- (1972)
39. Duthie, J.J.R. Rheumatoid arthritis.
in: Copeman, W.S.C. Textbook of the rheumatic diseases. 4th edition,
S. 259- Livingstone, London 1969
40. Duthie, J.J.R.
Brown, P. Course and prognosis in rheumatoid arthritis.
Ann. rheum. Dis. 23, 193- (1964)
41. Efskind, L. Experimentelle Untersuchungen über die Anatomie und Physiologie der Gelenkkapsel.
Ac. Orthop. Scand. 12, 214- (1941)
42. Fassbender, H.G. Morphologische Kriterien für die Beurteilung und Klassifikation von Synovialgewebe.
Therapiewoche 20, 17, 720 (1970)

43. Fassbender, H.G. Morphologisches Substrat und Pathogenese der rheumatischen Erkrankungen. Therapiewoche 23, 8, 611- (1973)
44. Fassbender, H.G. Pathologie der chronischen Polyarthrit. Med. Welt 45, 3- (1975)
45. Fassbender, H.G. Konzept einer Pathosystematik der chronischen Polyarthrit. Z. Rheumaforsch. 31, 129- (1972)
46. Fassbender, H.G. Die Pathologie und Pathogenese der Gefäßprozesse bei chronischer Polyarthrit. Verh. Dtsch. Ges. Rheumatol. 4, 306- (1976)
47. Fassbender, H.G. Pathologie rheumatischer Erkrankungen. S. 199-280, Springer, Berlin 1975
48. Fassbender, H.G. Morphologie der chronischen Polyarthrit (rheumatoide Arthritis). in: Der Rheumatismus, Band 42 Steinkopf, Darmstadt 1974
49. Fehr, K. Pathogenese der progredient chronischen Polyarthrit. Verlag Hans Huber, Bern 1972
50. Fisk, G.R. Hyperplasia and metaplasia in synovial membrane. Ann. Coll. Surg. Engl. 11, 157- (1952)

51. Földi, M. Histologische Beurteilung und Klassifikation von Synovialgewebe.
Prakt. Arzt (Wien), 6, 91- (1971)
52. Földi, M. Die Bedeutung primär nekrotisierender Prozesse im Rahmen der chronischen Polyarthrititis.
Z. Rheumaforsch. 31, Suppl.2, 61- (1972)
53. Franke, M. Die Synovialektomie bei rheumatoider Arthritis aus der Sicht des Internisten.
Therapiewoche 37, 3214- (1973)
54. Gardner, D.L. Structure and function of joints.
in: Hollander, J.L. Mc.Carthy jr. D.J. Arthritis and allied conditions, 8th edition, Lea and Febinger, Philadelphia 1972
55. Gardner, D.L. Pathology of the connective tissue diseases.
S. 69-83, London 1965, E. Arnold Publ.
56. Gardner, D.L. The pathology of rheumatoid arthritis.
S. 11-21, 100-102, 180-181.
Edward Arnold Publishers, London 1972
57. Gaucher, A.
Faure, G.
Netter, P. Apport de la microscopie électronique a balayage a l'étude de la synoviale humaine normale et pathologique.
Rev. Rhum. 43 (1), 51- (1976)
58. Geiler, G. Neue Erkenntnisse der Mikropathologie und Immunhistologie der rheumatoiden Arthritis. Nova Acta Leopoldina Nr.217, Bd. 41 (1975)

59. Geiler, G. Morphologie und Pathogenese der Rheumatoid-Arthritis.
Beitr. Orthop. u. Traum., 18,
99- (1971)
60. Ghadially, F.N. Ultrastructure of synovial membrane in rheumatoid arthritis.
Ann. Rheum. Dis. 26, 426- (1967)
61. Glynn, L.E. Pathology, pathogenesis and aetiology of rheumatoid arthritis.
Ann. Rheum. Dis. 31, 412- (1972)
62. Goldie, J. in: Hijmans, W,
Early synovectomy in rheumatoid arthritis. Proceedings of the symposium on early synovectomy in rheumatoid arthritis.
S. 30, Amsterdam 1969
63. de Graf, R. in: Keelgren, J.H., Jeffrey, M.R.,
Laine, V. Ball, J.
Lawrence, J.C. The epidemiology of chronic rheumatism.
Blackwell, Oxford 1963
64. Grimley, P.M. Rheumatoid arthritis: Ultrastructure of the synovium.
Ann. intern. Med. 66, 1, 623- (1967)
65. Gschwend, N. Wert der Synovektomie.
Z. Rheumaforsch. 29, 129- (1970)
66. Gukelberger, M. Indikationen und Arten der Synovektomie
Schweiz. med. Wschr. 105, 367- (1975)

67. Häntzschel, H.
Reinelt, O.
Otto, W. Praktische Erfahrungen mit der
intraartikulären Behandlung chro-
nisch rheumatischer Erkrankungen.
Zschr. inn. Med. 21, 698- (1975)
68. Hagen-Torn, O. Bau und Entwicklung der Synovial-
membran.
Arch. mikr. Anat. 21, 591- (1882)
69. Hamerman, D.
Sandson, J.
Schubert, M. Biochemical events in joint disease.
J. chron. Dis. 16, 835- (1963)
70. Hamerman, D.
Stephens, M.
Barland, P. Comparative histology and metabolism
of synovial tissue in normal and
arthritis joints.
in: Mills, L., Moyer, J.H.
Inflammation and diseases of connec-
tive tissue.
Saunders Company, S. 158-168
Philadelphia and London 1961
71. Hamerman, D.
Schubert, M. Diarthrodial joints.
Amer. J. Med. 33, 558- (1962)
72. Hammar, J.A. Über den feineren Bau der Gelenke.
Arch. mikr. Anat. 43, 266- (1894)
73. Hench, P.S. Effect of cortisonacetate and pituiter
ACTH on rheumatoid arthritis, rheuma-
tic fever and certain other conditions
Arch. intern. Med. 85, No. 4,
545- (1950)

74. Henderson, D.R.F. Lack of correlation of synovial
 Jayson, M.I.V. histology with joint damage in
 Tribe, C.R. rheumatoid arthritis.
 Ann. rheum. Dis. 34, 7- (1975)*
75. Hertel, E. Das Gefäßverhalten der Synovialis
 Thabe, H. im Semidünnschnitt bei progredient-
 chronischer Polyarthrititis.
 Z. Rheumatol. 34, 155- (1975)
76. Hirohata, K. Fine structures of the synovial
 Kobayashi, I. tissues in rheumatoid arthritis.
 Kobe J. med. Sci. 10, 195- (1964)
77. Hollander, J.L. Intrasynovial corticosteroid
 therapy.
 in: Hollander, J.L., McCarthy, D.L.Jr.
 Arthritis and allied conditions.
 8th edition, S. 382-
 Lea and Febinger, Philadelphia 1972
78. Hurri, L. Intraarticular osmic acid in rheuma-
 toid-arthritis.
 Acta rheum. Scand. 9, 20- (1963)
79. Huth, F. Structure of synovial membrane in
 Soren, A. rheumatoid arthritis.
 Klein, W. Current Topics in Pathology,
 56, 56- (1972)
80. Jayson, M.I.V. Arthroscopy in the diagnosis of
 Henderson, D.R.F. inflammatory joint disease.
 Rheumatol. a. Rehab. 12, 195- (1973)

81. Jayson, M.I.V.
Dixon, A.St.J. Arthroscopy of the knee in rheumatic diseases.
Ann. rheum. Dis. 27, 503- (1968)
82. Jesserer, H. in: Pfeiffer, W.
Polyarthritiden-Therapie, Sackgasse
und Zukunft.
Ärztl. Prax. 95, 3257- (1966)
83. Kallistow, F. in: Mazuga, P.M.
Die Morphologie der Gelenkkapsel und
ihrer Blutgefäße.
Acta. Morphol. Acad. Scient. Hungar.
13, 187- (1964/65)
84. Josenhans, G.
Majens, U. Bericht über 100.000 Erkrankungen
aus dem rheumatischen Formenkreis.
Z. Rheumaforsch. 25, 131- (1966)
85. Key, J.A. The synovial membrane of joints and
bursae.
in: Cowdry, E.V. Special cytology.
2th edition, Vol. 1-3, 1056-
New York 1932.
86. Klein, W.
Rosenbauer, K.A.
Rupprecht, L. Beitrag zur Kenntnis der juvenilen
monartikulären Arthritis.
Virchows Arch. Path. Anat. 357,
359- (1972)
87. Kulka, J.P.
Bocking, D.
Rupes, M. Early joint lesions of rheumatoid
arthritis.
Arch. Path. 59, 129- (1955)

88. Kulka, J.P. The pathogenesis of rheumatoid arthritis.
J. chron. Dis. 10, 388- (1959)
89. Lagier, R. Synovial deposit of osmic acid after
Mac Gee, W. intraarticular injection.
Boussina, I. Virchows Arch. Path. Anat. 372,
237- (1976)
90. Laine, V. Clinical experience with osmic acid
Koota, U. in the treatment of joint effusion
Larsen, A. in rheumatoid arthritis.
in: Selected therapeutical problems
in rheumatoid arthritis. Advances of
clinical pharmacology, Vol. 6, S. 130-
Urban und Schwarzenberg, München -
Berlin 1974
91. Laine, V. Möglichkeiten, Begrenzungen und Aus-
Vainio, K. sichten der chirurgischen Behandlung
des entzündlichen Rheumatismus.
Z. Rheumaforsch. 24, 81- (1965)
92. Lang, J. Die Gelenkinnenhaut, ihre Aufbau- und
Abbauvorgänge.
Jahrbuch für Morphologie und mikrosko-
pische Anatomie, S. 388-431.
Gegenbaurs morphologisches Jahrbuch,
Leipzig 1957
93. Letterer, E. Allgemeine Pathologie,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1959
94. Lindström, J. Studies in experimental Synovectomy.
Acta rheum. Scand. 12, 182- (1966)

95. Martio, J.
Isomäki, H.
Heikkola, T.
The effect of the intra-articular
osmic acid in juvenile rheumatoid
arthritis.
Scand. J. Rheumatology 1, 5- (1972)
96. Marquort, W.
Zur Histologie der Synovialmembran.
Z. Zellforsch. 12, 38- (1930)
97. McCarthy, D.
Hollander, J.
Intra-articular corticosteroid
therapy: a nine year follow-up.
in: Mills, L., Moyer, J.H.
Inflammation and diseases of connec-
tive tissue. S. 565-570.
Saunders Company, Philadelphia and
London 1961
98. Menkes, C.J.
Piatier-Piketty, D.
Zuchman, J.
Effects des injections articulaires
d'acide osmique chez le lapin.
Rev. Rhum. 39, 513- (1972)
99. Mieslke, K.
Die Behandlung der chronischen
Polyarthritis.
Fortschr. Med. 13, 499- (1962)
100. Mieslke, K.
Die Therapieprinzipien bei chro-
nischer Polyarthritis.
Akt. Rheumatol. 1, 41- (1976)
101. Mikkelsen, W.M.
The epidemiology of rheumatic
disease.
in: Hollander, J.L.
Arthritis and allied conditions.
S. 551-, 8th edition,
Lea and Febinger, Philadelphia 1972

102. Mikkelsen, O.A. Recurrences after synovectomy in the treatment of the rheumatic knee. Nord. Med. 78, 1484- (1967)
103. Moberg, E. The early pathologic changes in
Wassen, E. rheumatoid arthritis.
Kjellberg, S.R. Acta chir. Scand. Suppl. 357,
517- (1966)
104. Möttönen, M. Effects of osmium tetroxide on the
Pantio, M. rabbit knee joint normal synovial
Nevalainen, T. membrane.
Acta. rheum. scand. 16, 121- (1970)
105. Mohing, W. Möglichkeiten operativer Therapie
bei chronische Polyarthritis und
Spondylarthritis ankylopoetica.
Internist 15, 312- (1974)
106. Mohr, W. Zur Pathogenese der pannösen Ent-
zündung bei der rheumatoiden
Arthritis.
Med. Welt 27, 89- (1976)
107. Moll, W. Grundlagen der Rheumatologie für den
Praktiker.
Med. Welt 24, 1726- (1973)
108. Müller, W. Immunologische Diagnostik der chro-
nischen Polyarthritis.
Med. Klin. 66, 499- (1971)
109. Muirden, K.D. Do lymphocytes protect the rheuma-
toid joint ?
Mills, K.W. Brit. med. J. 4, 219- (1971)

110. Nichols, E.H. Arthritis deformans.
Richardson, F.L. J. med. Res. 1, 149- (1909)
111. Norton, W.L. Electron microscopic observations
Ziff, M. on the rheumatoid synovial membrane.
Arthr. and Rheum. 9, 589- (1966)
112. Oka, M. Experimental studies on osmic acid
and Yttrium 90 in synovitis.
in: Selected therapeutic problems
in rheumatoid arthritis.
Advances in clinical pharmacology.
Vol. 6, S. 126-
Urban und Schwarzenberg, München
- Berlin 1974
113. Oka, M. The fate and distribution of the
Rakonen, A. intra-articularly injected osmium
Ruotsi, A. tetroxide (Os 191).
Acta. rheum. Scand. 15, 35- (1969)
114. Oppermann, J. Zur Rheumatoid-Arthritis im Kindes-
Timmel, H. alter.
Wiss. Ztschr. Friedr.-Schiller-Univ.
Jena, Math. Nat-Reihe 20, 372- (1971)
115. Oppermann, J. Zytomorphologische und biochemische
Aspekte der juvenilen Rheumatoid-
Arthritis.
Zschr. inn. Med. 26, 317- (1975)
116. Palmer, D.G. Synovial villi: an examination of
these structures within the anterior
compartment of the knee and
metacarpo-phalangeal joints.
Arthr. and Rheum. 10, 451- (1967)

117. Parker, F.
Keefer, Ch. Gross and histologic changes in the knee joint in rheumatoid arthritis. Arch. Path. 20, 507- (1935)
118. Pavlov, V.P. On the problem of recurrence after knee synovectomy in rheumatoid arthritis. Scand. J. Rheumatol. 3, 66- (1974)
119. Petersen, H. Handbuch der mikroskopischen Anatomie II / 2. Verlag Julius Springer, Berlin 1930.
120. Ragan, C.A. The clinical picture of rheumatoid arthritis. in: Hollander, J.L., MacCarthy, D.J. Arthritis and allied conditions. S. 333-, 8th edition, Lea and Febinger, Philadelphia 1972
121. Ranawat, G. A study of regenerated synovium after synovectomy of the knee in rheumatoid arthritis. Arthr. and Rheum. 14, 117- (1971)
122. Redler, I.
Zimny, M.L. Scanning electron microscopy. J. Bone Jt. Surg. 52-A, 1400- (1970)
123. Ripault, J. L'histologie synoviale en pathologie articulaire. Presse m d. 75, 2779- (1967)

124. Robinson, W.D. The etiology of rheumatoid arthritis.
in: Hollander, J.L., MacCarthy, D.J. jr.
Arthritis and allied conditions,
8th edition, Lea and Febinger,
Philadelphia 1972, S. 182-
125. Ropes, M.W. Diagnostic criteria for rheumatoid
arthritis, 1958 revision.
Ann. Rheum. Dis. 18, 49- (1959)
126. Rosenkranz, M. The regenerability of the synovial
membrane after subtotal synovectomy
in experimental allergic arthritis.
Acta Rheum. Scand. 17, 175- (1971)
127. Rutishauser, F. Erkenntnisse auf dem Gebiet der
Arthritis und der Arthroseforschung.
in: Bauer, K.F., Medizinische Grund-
lagenforschung, Bd. II, S. 225-
Stuttgart 1959.
128. Schoen, R.
Boeni, A.
Miehlke, K. Klinik der rheumatischen Erkrankungen
S. 50-, Springer Verlag, Berlin -
Heidelberg 1970
129. Schuhmacher, H.R. Synovitis of recent onset.
Kitridou, R.C. Arthr. and Rheum. 15, 465- (1972)
130. Schwägerl, W.
Czurda, R. Vergleichende röntgenologische und
intraoperative Untersuchungen bei
der Frühsynovektomie.
Z. Rheumatol. 33, 327- (1974)
131. Siber, O. Über den feineren Bau der Gelenkkapsel
Sitzungsberichte der phys.-med.
Gesellschaft zu Würzburg.
N.f. 54, 1 ; 22- (1929)

132. Siber, O. Über die Entstehung und Bedeutung der Gelenkzotten.
Archiv für klinische Chirurgie, 170, 458- (1932)
133. Soeur, R. The synovial membrane of the knee in pathological conditions.
J. Bone Jt. Surg. 31-A, 317- (1949)
134. Sokoloff, L. The pathology of rheumatoid arthritis and allied disorders.
in: Hollander, J.L., McCarthy, D.J.jr. Arthritis and allied conditions.
8th edition, S. 309-,
Lea and Febinger, Philadelphia 1972
135. Sokoloff, L. The pathogenesis of rheumatoid arthritis
in: Mills, L. Moyer, J.H.
Inflammation and diseases of connective tissue. S. 146-.
Saunders Company Philadelphia -
London 1961.
136. Souteyrand - Boulanger, D.J.
Amoureux, J. La synoviale et le fluide synovial à l'état normal et pathologique.
Nouv. Presse méd. 1, No. 5, 331- (1972)
137. Steinbrocker, O. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis.
The journal of the american association 140, 1, 659- (1949)
138. Stoeber, V.E. Rheumatische Erkrankungen, Rheumatoide Arthritis.
Mschr. Kinderheilk. 112, 321- (1964)

139. Tichy, H. Zur Morphologie der rheumatoiden Arthritis.
Beitr. Rheum. 16, 10- (1971)
140. Tichy, H. Lehrbuch der Rheumatologie.
Seidel, K. 2. Auflage, Verlag: Volk und Gesundheit, Berlin 1962
Heidelmann, G.
141. Uehlinger, E. Zur Morphologie der Pcp der kleinen Finger- und Zehengelenke unter besonderer Berücksichtigung der Kapselbiopsien und Resektate.
Wiss. Zschr. Friedr.-Schiller-Universität Jena, Math.-Nat.
Reihe 20, 323- (1971)
142. Watanabe, M. Atlas of arthroscopy.
Takeda, S. 2th edition, S. 50 und 136-
Tokio 1970. Springer
143. Waxman, B. Correlation of histochemical, histologic and biochemical evaluations of human synovium with clinical activity
Sludge, C.B. Arthr. and Rheum. 16, 376- (1973)
144. Wessinghage, D. Entzündliche Gelenkveränderungen bei rheumatischen Erkrankungen.
Arzneimittel-Forsch. 21, 1836- (1971)
145. Wessinghage, D. Rheumatische Gelenkerkrankungen und ihre operative Behandlung.
Habilitationsschrift, Mainz 1971, 8-
146. Wessinghage, D. Die Synovitis und ihre Folgen bei chronischen Polyarthritiden.
Akt. Rheumatol. 1, 9- (1976)

147. Wessinghage, D. Die chronische Polyarthrititis.
Miehlke, K. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.
36, 97- (1974) Berlin
148. Wyllie, J.C. The fine structure of synovial lining
Haust, M.D. cells in rheumatoid arthritis.
More, R.H. Lab. Invest. 15, 519- (1966)
149. Wysocki, G.P. Scanning electron microscopy of
Brinkhaus, K.M. synovial membranes.
Arch. Path. 93, 172- (1972)
150. Yates, D.B. Rheumatoid synovitis and joint
Scott, J.T. disease.
Ann. rheum. Dis. 34, 1- (1975)
151. Zeitlhofer, J. Kapselbiopsie bei Gelenkerkrankungen.
Z. Rheumaforsch. 28, 84- (1969)
152. Ziff, M. Relation of cellular infiltration
of rheumatoid synovial membrane to
its immune response.
Arth. and Rheum. 17, 3- (1974)
153. Zvaifler, N. Rheumatoid synovitis.
Arth. and Rheum. 17, 297- (1974)

An dieser Stelle sei es mir erlaubt,
Herrn Professor Dr. H. G. Fassbender
für die freundliche Überlassung des
Themas zu danken.

Mein Dank gilt ferner den Mitarbei-
tern des Zentrums für Rheuma-Patho-
logie in Mainz für ihre wertvollen
Hinweise und ihre freundliche Unter-
stützung.

D. L E B E N S L A U F

Am 26. Mai 1950 wurde ich, Hans Werner Wüstenberg, in Baden-Baden als zweites Kind des Oberst Ulrich Wüstenberg und seiner Ehefrau Annemarie, geb. Duden, geboren.

Nach Abschluß des vierten Schuljahres besuchte ich das Max - von Laue - Gymnasium in Koblenz, das ich im Juli 1969 mit bestandenem Abitur verließ.

Nach zweijährigem Wehrdienst, Immatrikulation zum Wintersemester 1971, im Fach Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz.

Dort legte ich am 27. September 1972 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 26. März 1974 die ärztliche Vorprüfung ab.

Am 25. März 1975 absolvierte ich den ersten Abschnitt, am 26. Juli 1977 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Zur Zeit leiste ich das praktische Jahr am Stadtkrankenhaus Worms ab.

Ich beabsichtige, im Oktober 1978 den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung abzulegen.

